Sliem Raouf - Faculté de médecine d'Alger

Les Glucides !

I- Introduction :

Les glucides sont des molécules présentes dans toutes les cellules du monde vivant, du fait de leur importance biologique. Chez l'homme, ils jouent un rôle énergétique (40 à 50 % des calories apportées par l'alimentation sont des glucides) et structurale (précurseurs de nombreuses molécules d'intérêt biologique) essentiel.

De ce fait, l'étude de leur structure, digestion et métabolisme permet de comprendre les mécanismes de nombreuses maladies et pathologies, tel que le diabète, les glycogénoses, l'intolérance à tel ou tel ose...

On s'intéressera principalement au glucose, car la majorité des oses sont métabolisés et transformés en celui-ci. Ce sera donc le seul sucre circulant dans le sang, sa concentration sanguine définit la glycémie, dont le maintien entre les valeurs normales (**0.7 – 1.1 à jeun** et **<1.40 en période postprandiale**) est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, celui-ci étant le principal carburant des tissus.

Cet équilibre de la glycémie est maintenu par une fine régulation entre les apports glucidiques et leur utilisation au niveau tissulaire, où certaines hormones jouent un rôle clé, les plus connues étant l'insuline et le glucagon, qui interviennent en activant ou inhibant différents métabolismes selon que la personne soit en état de jeûne (période inter-prandiale) ou postprandial.

C'est la connaissance de tous ces paramètres et grâce à différentes méthodes d'exploration, qui permet de dépister, diagnostique et trouver les solutions les moins contraignantes vis-à-vis des patients atteint de troubles du métabolisme glucidique.

II- Digestion et absorption :

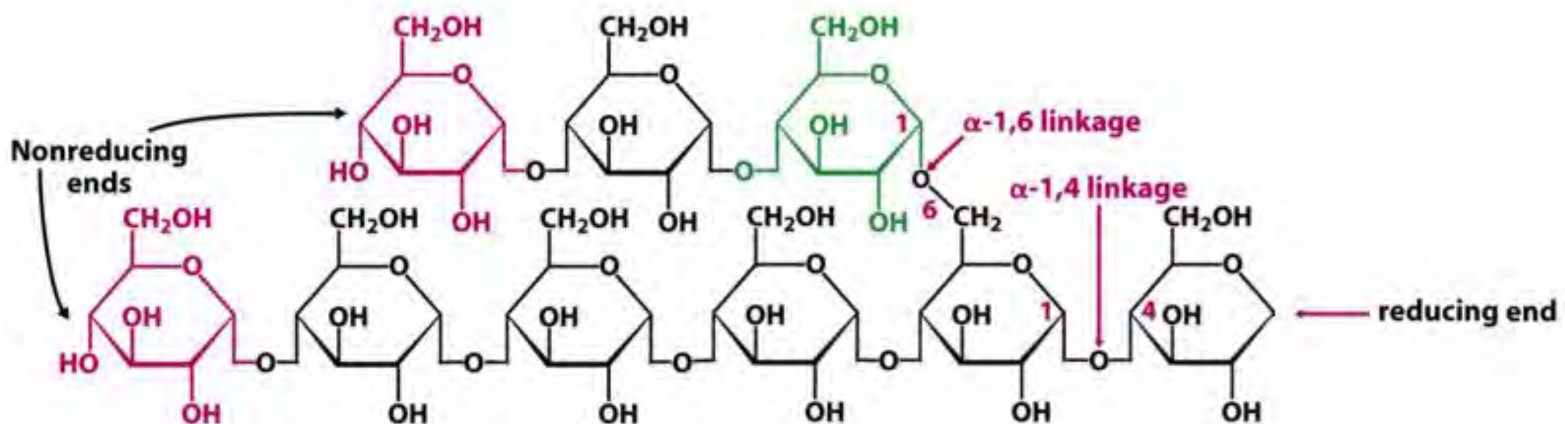
1- Sources glucidiques :

Les oses qu'utilise l'organisme proviennent de 2 sources distinctes :

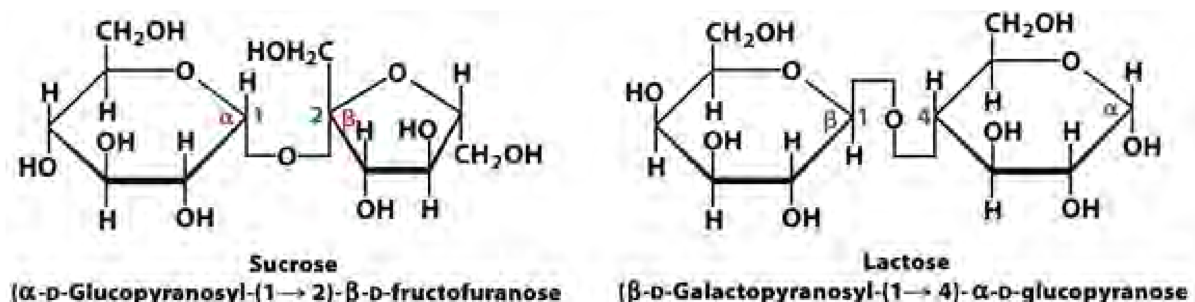
1.1- Source exogène :

Elle est représentée par les glucides fournis par l'alimentation (60% des sources). On distingue :

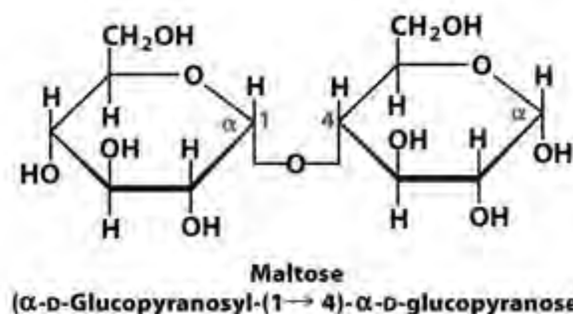
- **Les polyosides :** Ce sont de longs polymères d'oses, tel que l'amidon ou le glycogène. Cette catégorie représente à elle seule 75% de l'apport alimentaire total.



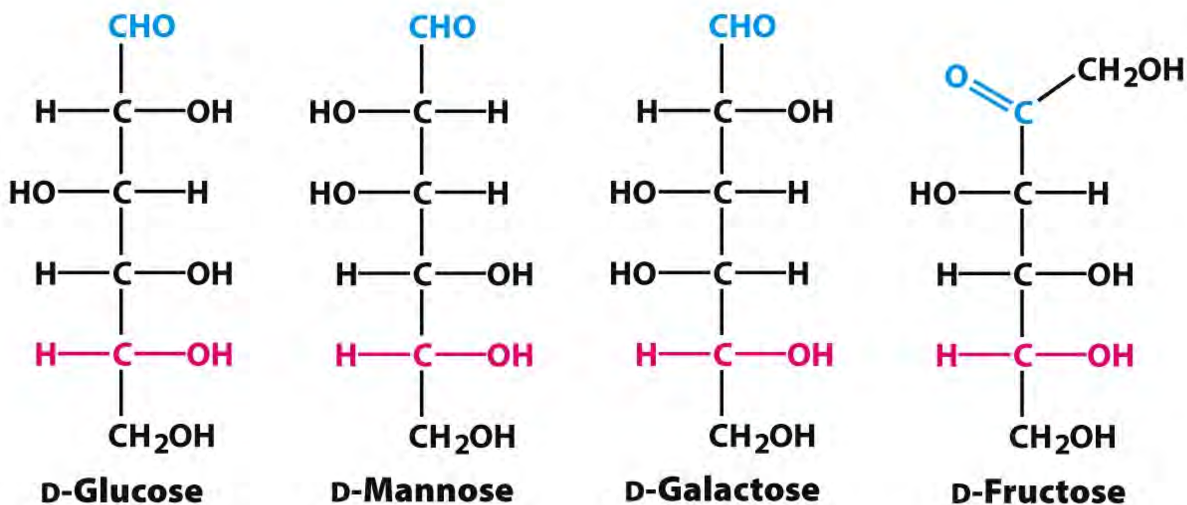
- **Les oligosaccharides :** Petites molécules de moins de 10 résidus, à leur tête on retrouve les diholosides tel que le saccharose (ou sucrose, c'est le sucre de table), le lactose (sucre du lait), le maltose (issu de la dégradation de l'amidon).


Sucrose
(α-D-Glucopyranosyl-(1→2)-β-D-fructofuranose

Lactose
(β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose


Maltose
(α-D-Glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose

- **Le monosaccharide :** Oses simples, tel que le galactose, le fructose ou le glucose.



1.1- Source endogène :

Dans les conditions physiologiques normales, les cellules de l'organisme devraient trouver une quantité suffisante de glucose dans l'alimentation pour ne pas avoir besoin d'en synthétiser. Mais dans le cas d'un jeûne prolongé (période inter-prandiale **> 5 heures**) par exemple, ou d'un travail musculaire important, le maintien de glycémie est assuré par la production endogène du glucose par des tissus dits glucoformateurs (le foie, le rein et l'intestin). Ces sources ont pour origine :

- **Des substrats de nature glucidique :**
  - Le glycogène hépatique qui sera ensuite libéré dans le sang.
  - Inter-conversion des oses au niveau du foie (galactose, mannose, fructose).
  - Le glycogène musculaire quant à lui sera utilisé localement pour la contraction musculaire.
- **Des substrats de nature non glucidique :** Ils seront utilisés par le biais de la néoglucogenèse :
  - Les acides aminés glucoformateurs, principalement l'alanine.
  - Les lipides par l'intermédiaire du glycérol.
  - Le pyruvate.
  - Le lactate (Cycle de Cori).

2- Digestion :

Comme nous l'avons vu, les glucides issus de l'alimentation peuvent être divisés en 3 catégories selon le degré de leur polymérisation : Les polysaccharides, les oligosaccharides et les monosaccharides. Mais seule cette dernière catégorie peut être absorbée directement au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle.

Pour les 2 autres, une hydrolyse enzymatique en milieu aqueux est nécessaire :

- **L'α-amylase :** L'amidon de nos aliments est formé de deux polymères de glucoses distincts, l'amylose (linéaire) et l'amylopectine (ramifiée). Leur digestion commence dans la bouche dès la mastication sous l'influence de l'α-amylase salivaire (dite aussi **ptyaline**) qui va hydrolyser les liaisons α1-4. Cette hydrolyse se poursuit au niveau de la lumière intestinale essentiellement grâce à l'α-amylase pancréatique. Suite à l'action de ces deux enzymes, il y aura obtention de maltose, de maltotriose et de dextrines.
- **L'α 1-6 glucosidase :** Il s'agit d'une enzyme débranchante (ou déramifiante) qui hydrolyse les liaisons α1-6, appartenant à la famille des dextrinases. Elle est présente au niveau du muscle, du foie et de la paroi intestinale, mais elle est aussi retrouvée chez les plantes.
- **Les saccharases (*sucrases*) :** Enzymes qui hydrolysent le saccharose en glucose + fructose.
- **La β-galactosidase (*lactase*) :** Sa synthèse est induite par la présence de lactose de l'intestin. Elle l'hydrolyse en glucose + galactose.
- **La maltase :** Hydrolyse le maltose en 2 unités de glucose.

Enzyme	Sécrétion	Substrat	Rôle	Produit
α-amylase	Glandes salivaires, pancréas	Amidon, glycogène	Hydrolyse des liaisons α 1-4	Maltose, dextrine, maltoriose
α 1-6 glucosidase	Foie, muscle, intestin	Dextrines (intestin)	Hydrolyse des liaisons α 1-6	Glucose, maltose
Saccharases	Paroi intestinale	Saccharose	Hydrolyse de la liaison β 1-2	Fructose + Glucose
Lactase	Paroi intestinale	Lactose	Hydrolyse de la liaison β 1-4	Galactose + Glucose
Maltase	Paroi intestinale	Maltose, maltotriose	Hydrolyse de la liaison α 1-4	Glucose x2/x3

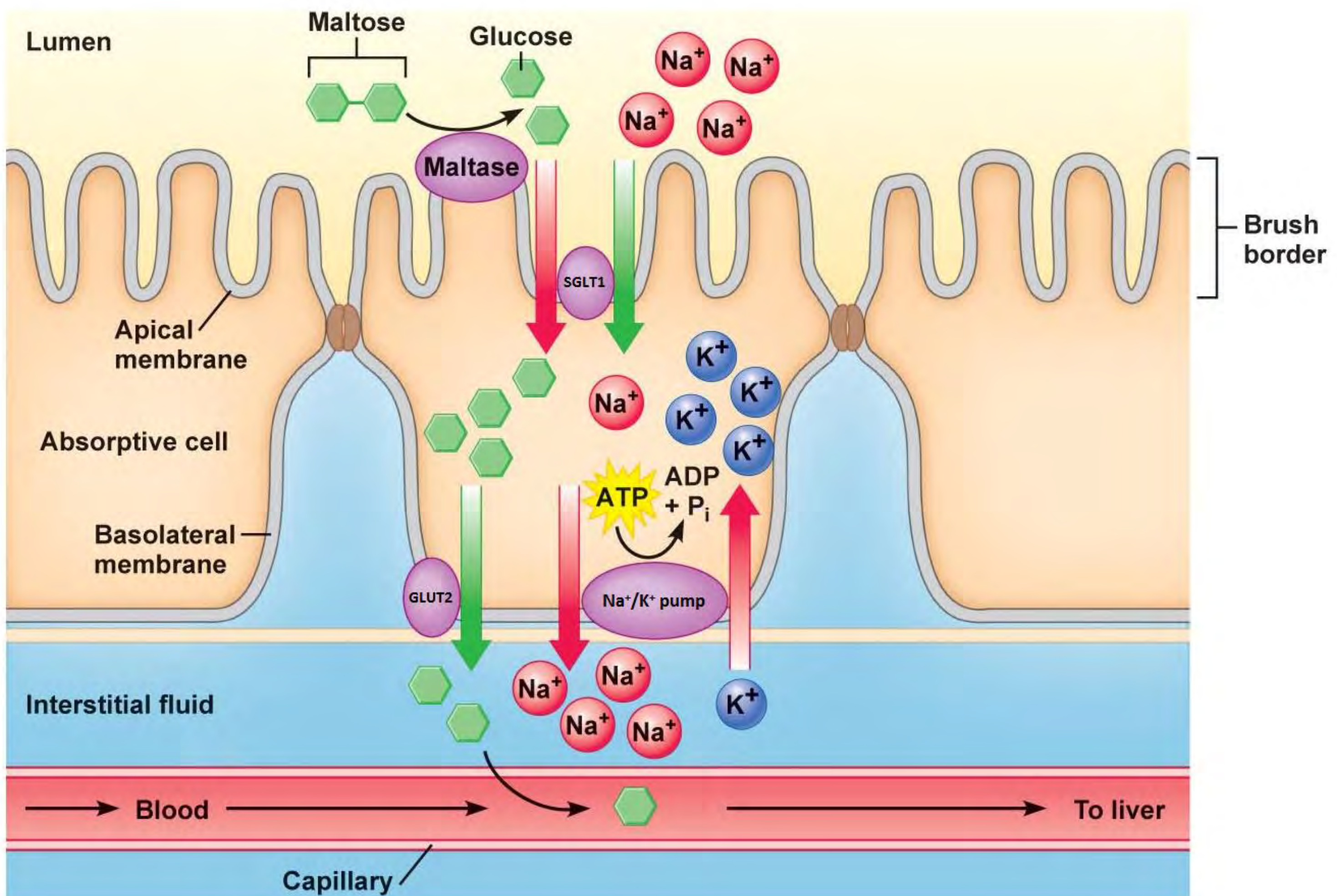
3- Absorption :

Les glucides, hydrolysés en monosaccharides par la digestion, vont être absorbés au niveau des entérocytes selon des mécanismes différents et spécifiques :

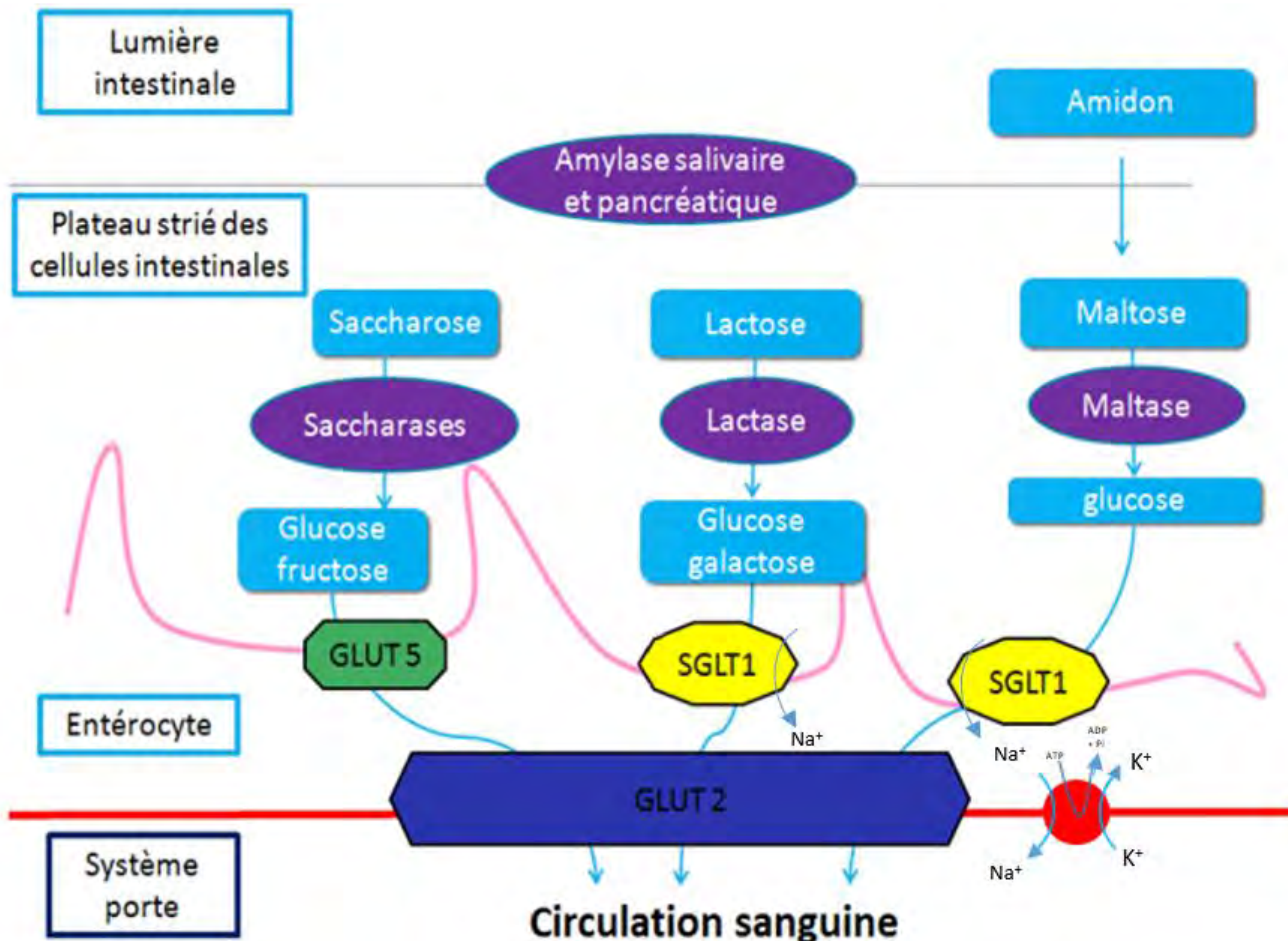
- Absorption du D-glucose et du D-galactose : C'est un processus actif saturable, qui assure le co-transport d'une molécule de glucose ou de galactose parallèlement à deux ions Na^+. Le glucose/galactose et le Na^+ se fixent au pôle apical de l'entérocyte sur un transporteur appelé SGLUT1, qui utilisera le gradient de concentration du sodium comme source d'énergie, c'est donc un **transport actif secondaire**.

Glucose/galactose quitteront ensuite l'entérocyte pour passer dans la circulation sanguine par un mécanisme de diffusion facilitée grâce à un transporteur spécifique, la GLUT2, localisée au pôle basal de l'entérocyte.

Il faut noter que gradient de concentration du sodium sera maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+/ATPase qui chasse celui-ci dans la circulation sanguine par le pôle basal.



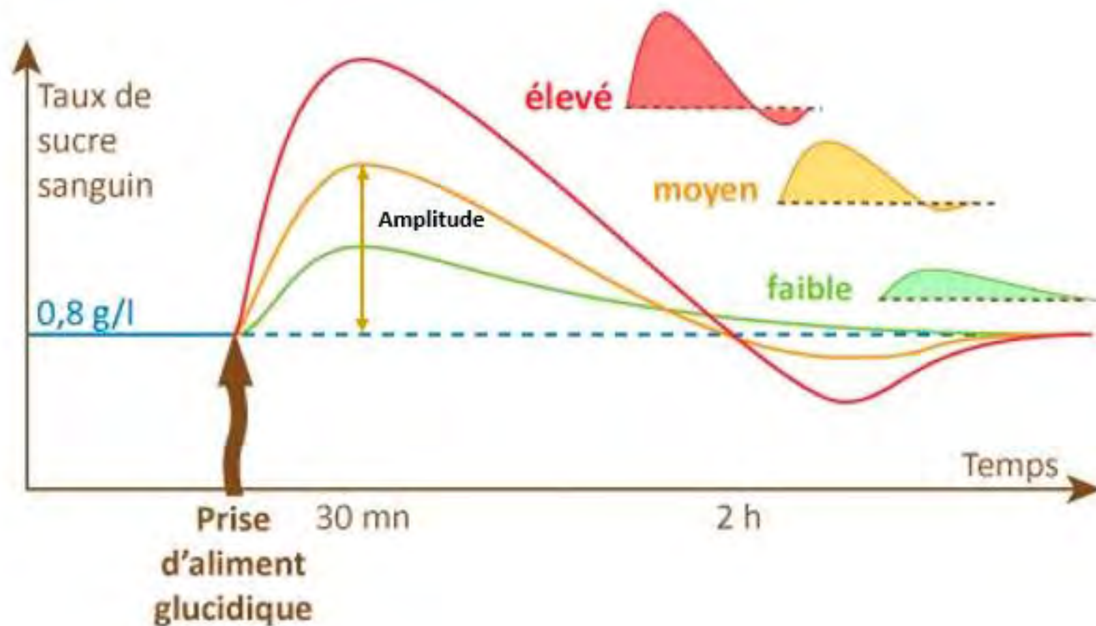
Absorption du D-fructose : Le fructose possède un transporteur spécifique sur la membrane apicale de l'entérocyte, appelé GLUT5. L'absorption se fait par un mécanisme de transport facilité, indépendant du sodium, mais plus lent. Le fructose quittera l'entérocyte par le même transport que le glucose et le galactose, la GLUT2.



4- Notion d'indice glycémique :

L'index glycémique (ou IG), est une méthode de classification des différents aliments contenant des glucides, en fonction de leur capacité à agir sur la glycémie.

Dans les heures qui suivent la prise d'un aliment riche en glucides, le niveau de la glycémie augmente, et c'est l'amplitude de cette élévation qui détermine l'indice glycémique.



La mesure de la glycémie après l'ingestion de 50 ou 100 g de glucose a servi à déterminer l'index glycémique de base : on lui attribue par définition la valeur 100. Les autres glucides ont un index glycémique qui est toujours comparé au glucose, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un pourcentage par rapport à celui-ci.

Un glucide passant lentement dans le sang provoquera une faible augmentation de la glycémie, son index glycémique sera donc bas. A l'opposé, un glucide passant rapidement dans le seul entraine une élévation brutale de la glycémie, son index glycémique sera donc élevé.

En matière d'IG, on associait la vitesse d'absorption des glucides à la taille de la molécule considérée, cela voudrait dire qu'un glucide complexe tel que l'amidon serait assimilé lentement, tandis qu'un glucide simple tel que le saccharose serait assimilé rapidement. Mais cette vision est simpliste et peu représentatif, car non seulement les glucides ne sont pratiquement jamais consommés seuls mais associés à des lipides, protéines… mais aussi la vitesse d'absorption d'un sucre dépend de plusieurs facteurs, tels que :

- **Le mode de cuisson de l'aliment :** Durée et température.
- **La nature de l'aliment** : Liquide ou solide.
- **Le mode de consommation :** Pris isolément ou lors d'un repas.

Donc, un même aliment (par exemple la pomme de terre), n'aura pas le même IG si elle est prise sous forme de purée ou bouillie.

Glucides	Index glycémique
Maltose	**105**
Glucose	**100**
Miel	73
Saccharose	65
Lactose	46
Fructose	**23**

Les aliments à index glycémique haut induisent une excrétion élevée d'insuline, ce qui est peut à long terme rendre les tissus cibles insulino-résistants. Tandis que les aliments à faible IG ne provoquent qu'une excrétion modérée de cette hormone.

ALIMENT	I.G
CORN-FLAKES	84
PAIN BLANC	70
PURÉE	70
PAIN COMPLET	69
SACCHAROSE	65
GÂTEAU	62
RIZ	59
BANANE	58
POMME DE TERRE BOUILLIE	56
CHOCOLAT	56
ORANGE	43
PATES	43
POMMES	36
LAIT ENTIER	27

Remarque : Actuellement on parle de **charge glycémique** qui est égale à l'index glucidique multiplié par la concentration en glucose. C'est une méthode mieux adaptée aux diabétiques car elle reflète à la fois la qualité et la quantité des glucides d'un aliment. Si un aliment a une charge glucidique inférieure à 10, il est bon à consommer.

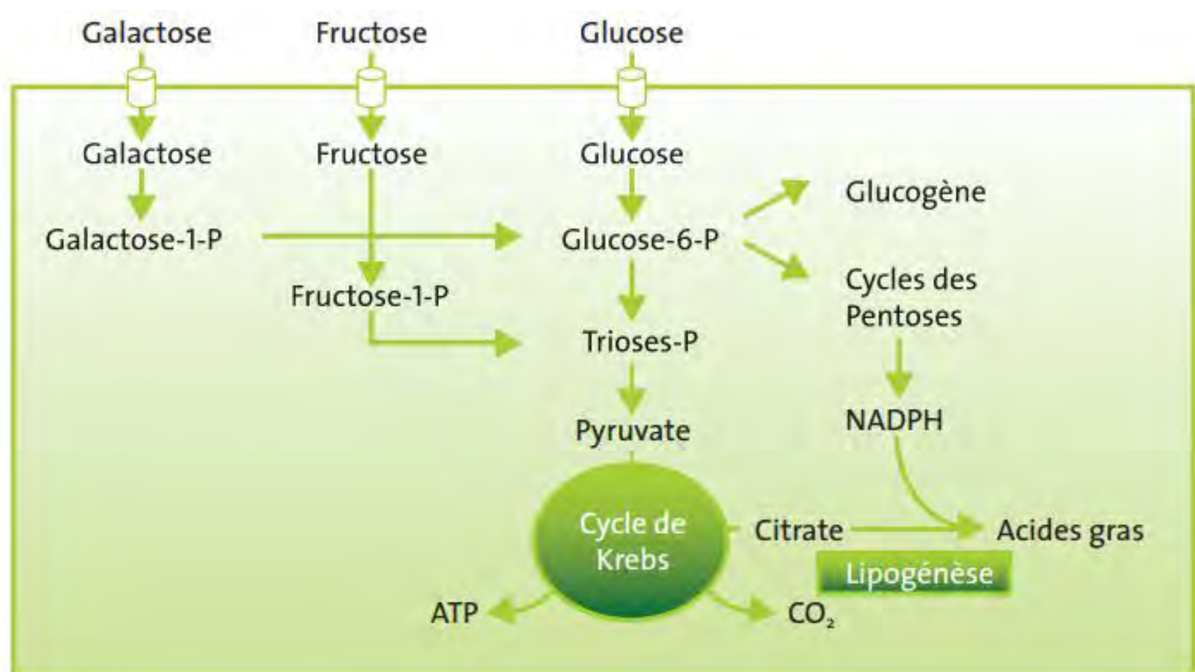
5- Devenir des monosaccharides :

Suite à leur absorption, les monosaccharides peuvent suivre plusieurs voies :

Galactose et fructose : Ils seront métabolisés en majeur partie dans le foie pour être transformer en glucose ou en trioses.

Le glucose : Etant la principale source d'énergie du corps, celui-ci étant hydrosoluble, il va circuler librement dans le sang pour être distribué aux différents tissus :

- Au niveau de l'hépatocyte : Capté grâce aux GLUT2, une partie va servir à produire de l'énergie, tandis que la majorité va être stockée sous forme de glycogène. Si les réserves de glycogènes sont saturées, il va être transformé en acides gras, et donc une petite partie servira à la production du NADPH,H^+, indispensable à la lipogenèse.
- Au niveau du muscle : Capté grâce aux GLUT4, le muscle absorbe 70 à 80% du glucose sanguin en période postprandiale. Celui-ci va soit s'en servir pour produire de l'énergie ou alors le stocker sous forme de glycogène.
- Au niveau du tissu adipeux : Egalement capté grâce aux GLUT4, il servira à la production d'énergie ou sera stocké sous forme de triglycérides.
- Au niveau des autres tissus : En priorité les tissus strictement gluco-dépendants pour la production d'énergie.



Remarque : En période postprandiale, l'abondance en glucose fait que celui-ci est consommé par tous les tissus du corps. Mais dans certains cas (exemple : carence, jeûne...), certains tissus du corps humains peuvent se nourrir d'autres sources énergétiques :

- **Le Muscle :** Omnivore, il peut utiliser le glucose, les acides gras ou les corps cétoniques.
- **Le cerveau :** Il se nourrit principalement de glucose, mais dans certaines circonstances telles que le jeûne prolongé, les corps cétoniques peuvent être utilisés, assurant 50% de la consommation totale d'énergie du tissu nerveux.
- **L'intestin :** Peut aussi utiliser la glutamine.
- **Le foie :** L'énergie dans le foie est principalement fabriquée à partir des acides gras.
- **Les tissus strictement gluco-dépendants :** Comme les globules rouges, la rétine, la médullo-surrénale…

Exemple en cas de jeûne (concentration sérique en mmol/L) :

	Etat de jeûne nutritionnel		
	Nourri	**Jeûne 24h**	**Jeûne 120h**
Glucose	5.5	4.3	3.5
Acides gras	0.3	0.6	1.3
Corps cétoniques	0.1	0.5	3.6

On remarque qu'au fur et à mesure que la glycémie diminue du fait du jeûne, la concentration des AG augmente (lipolyse), ainsi que la cétogenèse pour survenir aux besoins énergétiques du corps et réserver le glucose aux tissus gluco-dépendants.

5- Pénétration des glucides dans les cellules :

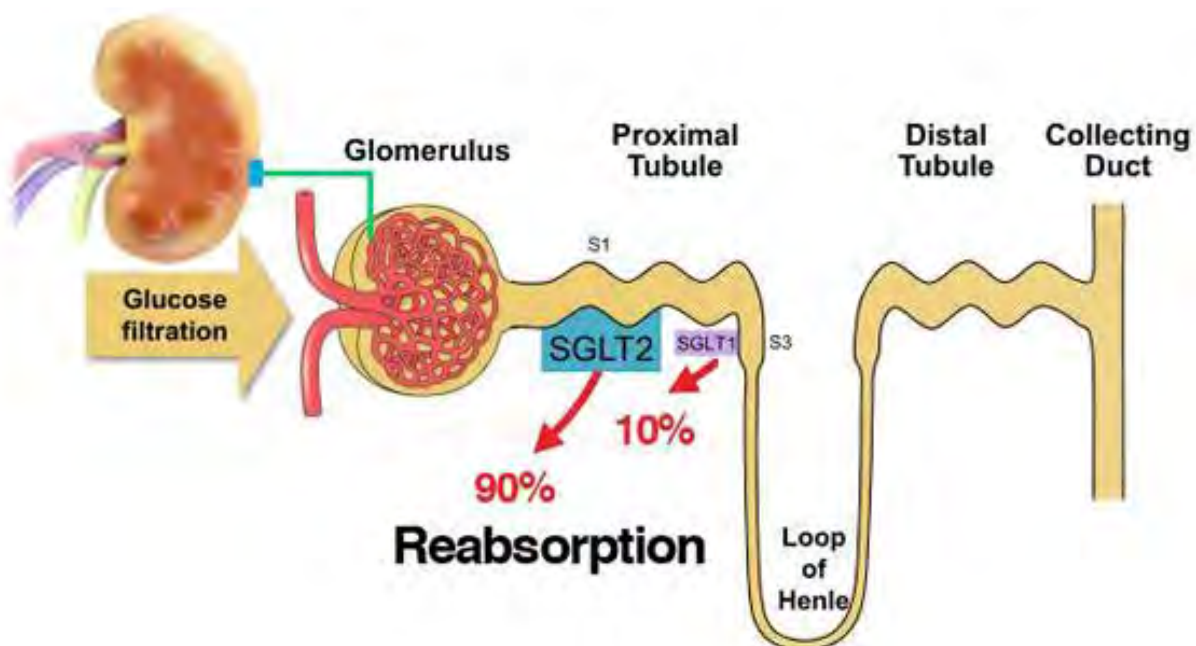
La cellule a deux façons de transporter les oses :

- **Les SGLT :** Elles réalisent le symport Na+/ose (généralement glucose).
- **Les GLUT :** Elles réalisent un transport facilité du glucose principalement. A ce jour, 14 types ont été découvert, qui différent entre eux par leurs distributions cellulaires, caractéristiques cinétiques et spécificité relative aux hexoses transportés. Les principales isoformes pour la régulation de l'homéostasie glucidique sont les GLUT de 1 à 5.

Transporteur :	Localisation :	Fonction :
GLUT1	Ubiquitaire, mais se retrouve surtout dans le cerveau, le colon, le placenta, les globules rouges et le rein.	- Entrée du glucose.
GLUT2	Foie, **cellules bêta-pancréatiques**, intestin grêle, rein.	- Entrée rapide et libration du glucose. - Rôle dans la sécrétion d'insuline.
GLUT3	Cerveau, rein, placenta	- Entrée du glucose.
GLUT4	Muscles squelettiques et cardiaques, tissu adipeux.	- Entrée du glucose, translocation contrôlée par l'insuline.
GLUT5	Intestin grêle, rein.	- Transporteur du fructose Faible affinité pour le glucose.
SGLT1	Intestin grêle, rein.	- Entrée active du glucose contre un gradient de concentration pour les entérocytes et les cellules du tubule proximal.
SGLT2	Rein.	- Réabsorption du glucose par le tubule rénal proximal.

Remarque : Dans les conditions physiologiques normales, le glucose n'est jamais retrouvé dans les urines, car celui-ci est réabsorbé par les SGLT2 principalement. Mais s'il y est retrouvé (glycosurie) cela peut indiquer :

- Une glycémie excédant les 1.8 g/L environs, le sucre passe alors dans les urines. Ce taux est appelé seuil rénal du glucose. C'est le cas lors du diabète sucré.
- Une mutation de la protéine SGLT2 elle-même, qui va donc laisser passer le glucose. La glycémie dans ce cas est normale ou légèrement basse. C'est un diabète rénal.



III- Métabolisme :

1- Introduction :

Le métabolisme est l'ensemble de la séquence de réactions qui va d'un composé à un autre. Pour les glucides, l'étude de leur métabolisme s'appuie essentiellement sur celui du glucose, pour les raisons citées précédemment.

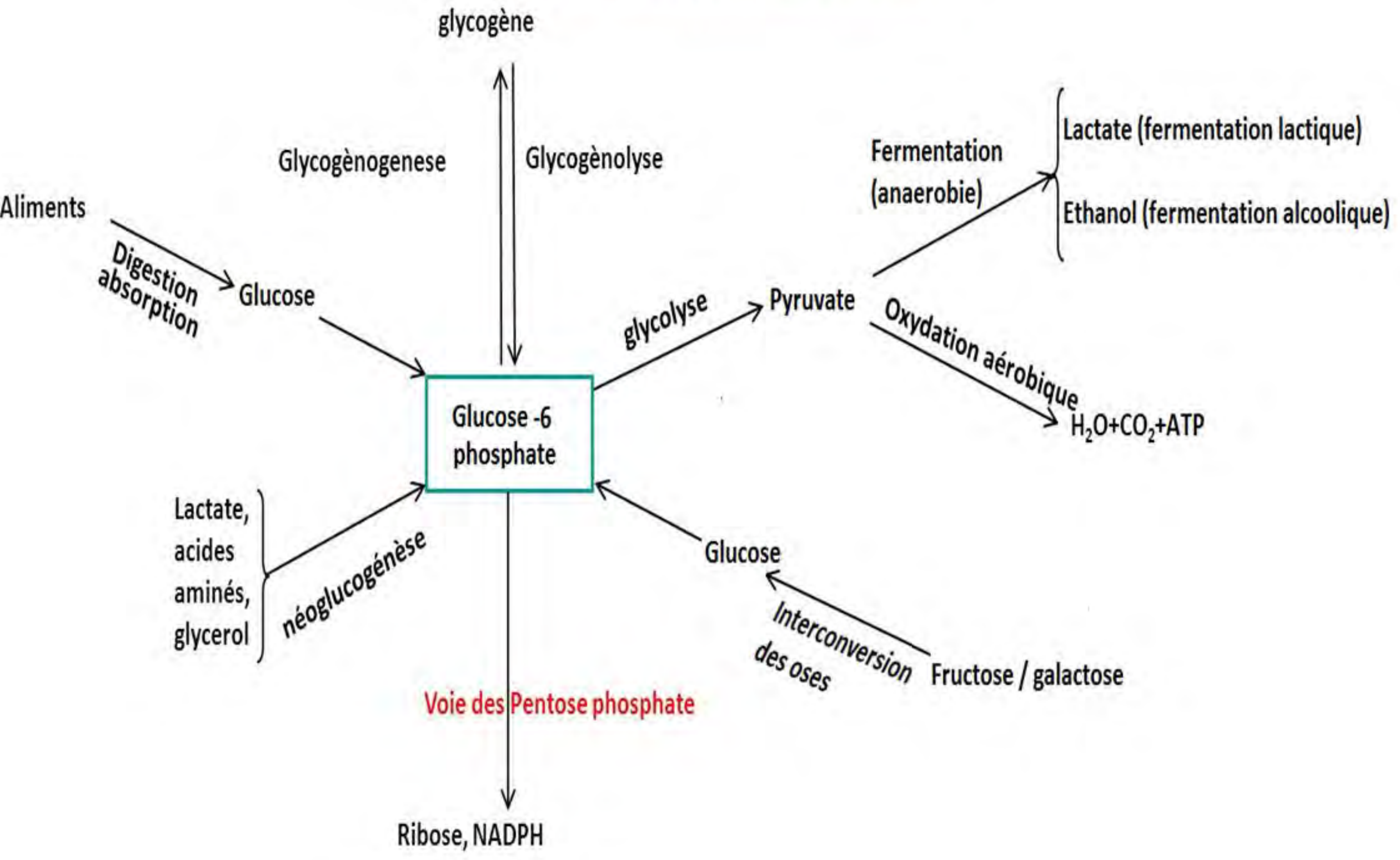
Le métabolisme glucidique a pour principale fonction d'assurer l'homéostasie glucidique, c'est à dire le maintien d'un taux de glucose sanguin (ou glycémie) stable, assurant ainsi un apport constant de glucose aux organes, afin de prévenir les effets néfastes d'un apport discontinu aux tissus strictement gluco-dépendants.

Au niveau cellulaire, le glucose peut suivre de nombreuses voies métaboliques, selon les besoins selon son abondance au niveau sanguin et les besoins cellulaires :

- La glycolyse.
- Le cycle de Krebs.
- La voie des pentoses phosphates.
- La néoglucogenèse.
- La glycogénogénèse.
- La glycogénolyse.
- La glucogénese (inter-conversion des oses).

Ces différentes voies fournissent soit de l'énergie (dégradation oxydative du glucose qui fournit une grande partie de l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule), un stock d'énergie, ou des intermédiaires métaboliques intéressants.

Remarque : La majorité de ces métabolismes aboutissent ou démarrent du Glucose-6-phosphate, c'est donc un des **carrefours métaboliques** qui relient les métabolismes entre eux.



VOIES MÉTABOLIQUES DU GLUCOSE
glycogène
Glycogènogenese
Glycogènolyse
Aliments
Digestion absorption
Glucose
Glucose -6 phosphate
glycolyse
Pyruvate
Fermentation (anaerobie)
Lactate (fermentation lactique)
Ethanol (fermentation alcoolique)
Oxydation aérobique
H_2O+CO_2+ATP
Lactate, acides aminés, glycerol
néoglucogénèse
Glucose
Interconversion des oses
Fructose / galactose
Voie des Pentose phosphate
Ribose, NADPH

2- La glycolyse ou voie d'EMBDEN MEYERHOFF-PARNAS :

2.1- Introduction et définition :

C'est un voie catabolique **universelle** (concerne aussi bien les eucaryotes que les procaryotes), **ubiquitaire** (elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme mais à des degrés divers), **cytosolique**, permettant la dégradation **oxydative** (enlèvement d'atomes d'hydrogène qui sont pris en charge par le NAD^+) d'une molécule de glucose (6C) en deux molécules de pyruvate (3C). Le pyruvate est par la suite acheminé vers d'autres voies métaboliques :

- Conversion en lactate ou éthanol (fermentation anaérobique).
- Conversion en acétyl-CoA, lui-même convertit en H_2O et CO_2 dans le cycle du citrate (aérobique).

Elle peut se dérouler donc en :

- **Anaérobiose :** comme pour les globules rouges (pas de mitochondries), ou les muscles : **fermentation lactique**.
- **Aérobiose :** Pour toutes les cellules sauf les globules rouges.

Le D-Glucose est son principal carburant activé sous forme de Glucose-6-phosphate. C'est la principale source d'énergie des cellules et organes.

Ex : Le système nerveux central (aérobiose stricte), les muscles (aérobiose et anaérobiose) sauf le cœur (Utilise d'abord les corps cétoniques puis le glucose en aérobie stricte).

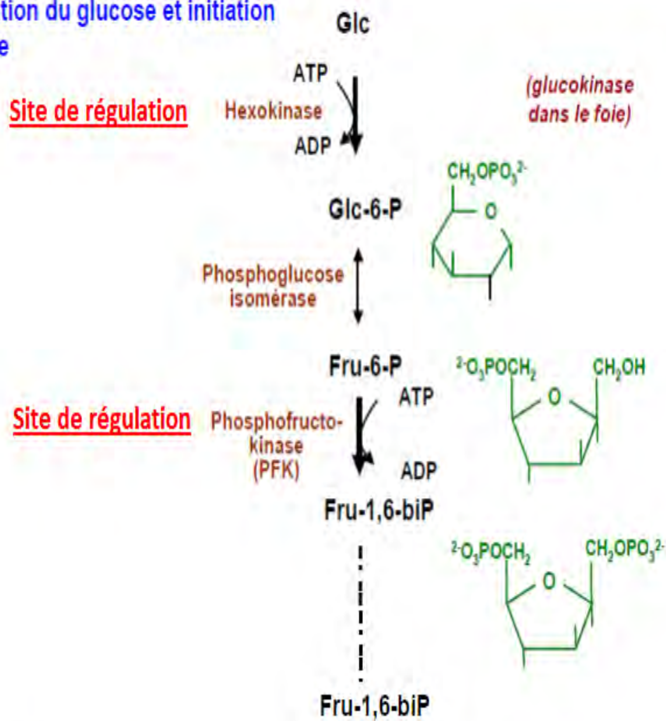
Remarque : - **Aérobie stricte :** L'organisme a besoin d'O_2 pour vivre et se développer.

- **Anaérobie stricte :** L'organisme ne consomme pas d'O_2 et meurt en présence de cet élément, qui est toxique pour lui.

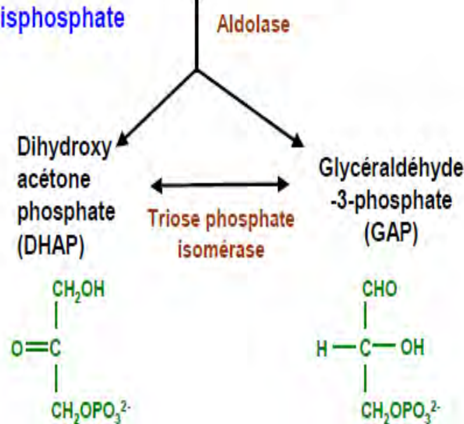
2.2- Vu d'ensemble sur la glycolyse :

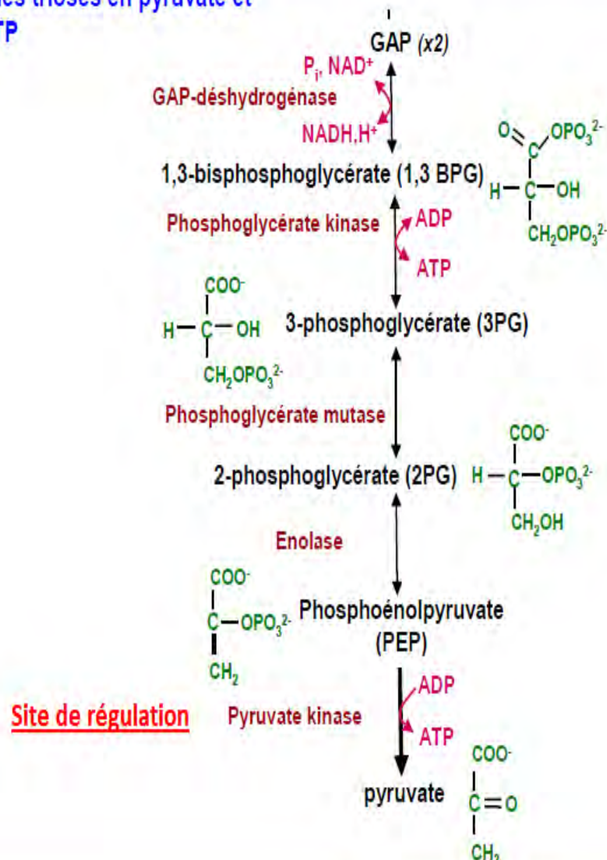
C'est une série de 10 réactions cytosolique, dont 3 irréversibles (site de régulation), qui se divise en 2 grandes phases :

- Une phase **d'investissement énergétique** avec utilisation de 2 ATP.
- Une phase **remboursement avec intérêts** avec production d'ATP et de $NADH,H^+$.



1- Phase d'investissement énegétique

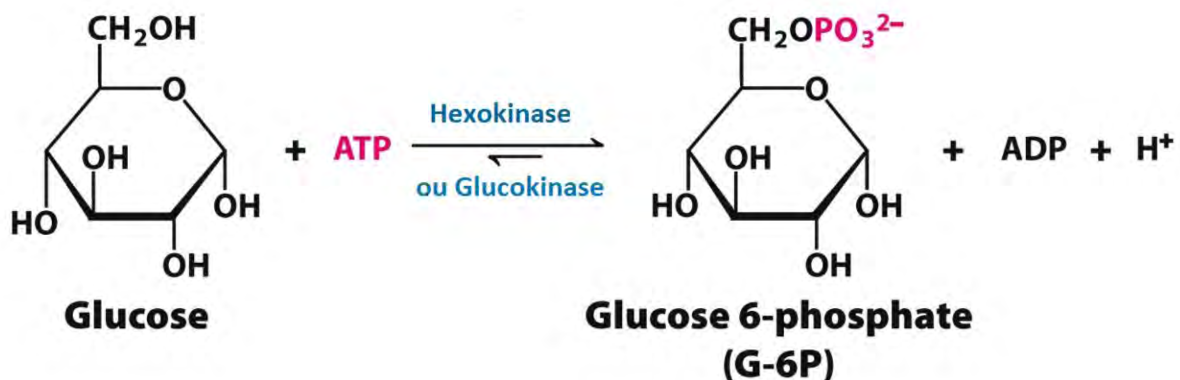




2- Phase remboursement avec intérêts

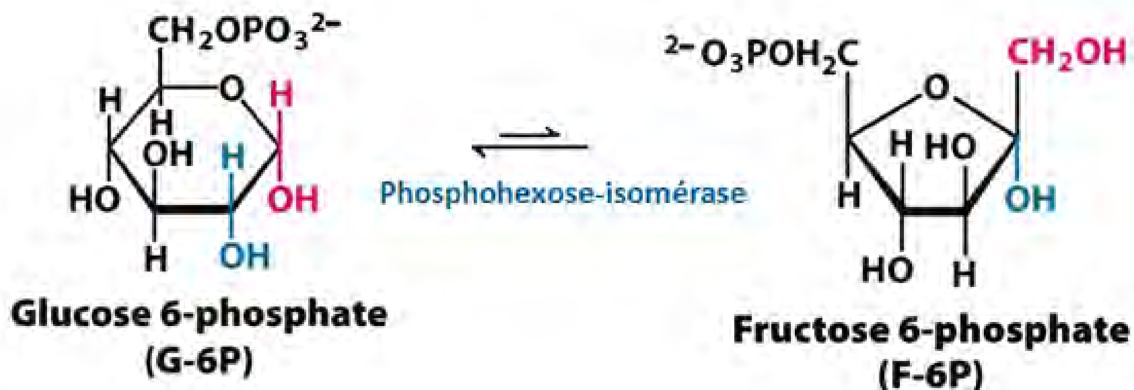
2.3- Les étapes de la Glycolyse :

2.3.1- Synthèse du glucose-6-phosphate :



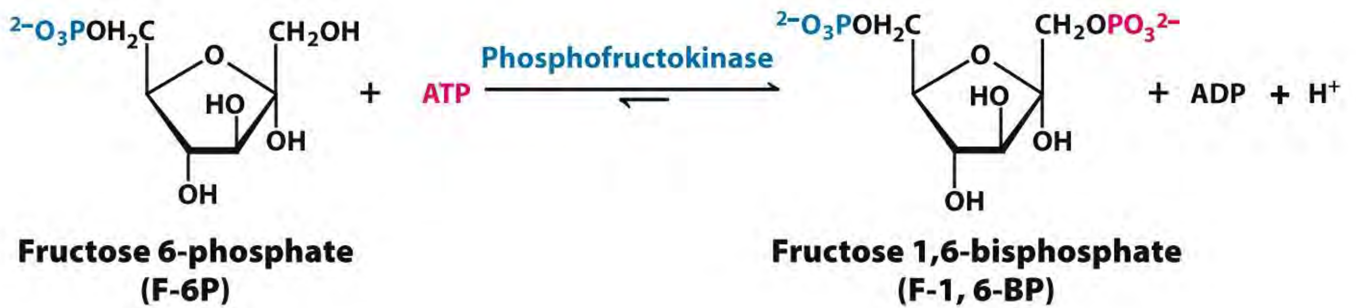
- Activation du glucose sous forme phosphorylée ce qui l'empêche de quitter la cellule.
- **Irréversible**, site de régulation de la glycolyse.
- Réaction catalysée par **l'hexokinase (HK) :** enzyme ubiquitaire qui phosphoryle les hexoses. Dans le foie (et aussi les cellules bêta pancréatiques), elle porte le nom de **glucokinase** et elle phosphoryle uniquement le glucose.
- Consomme 1 ATP.

2.3.2- Isomérisation du glucose-6-phosphate :



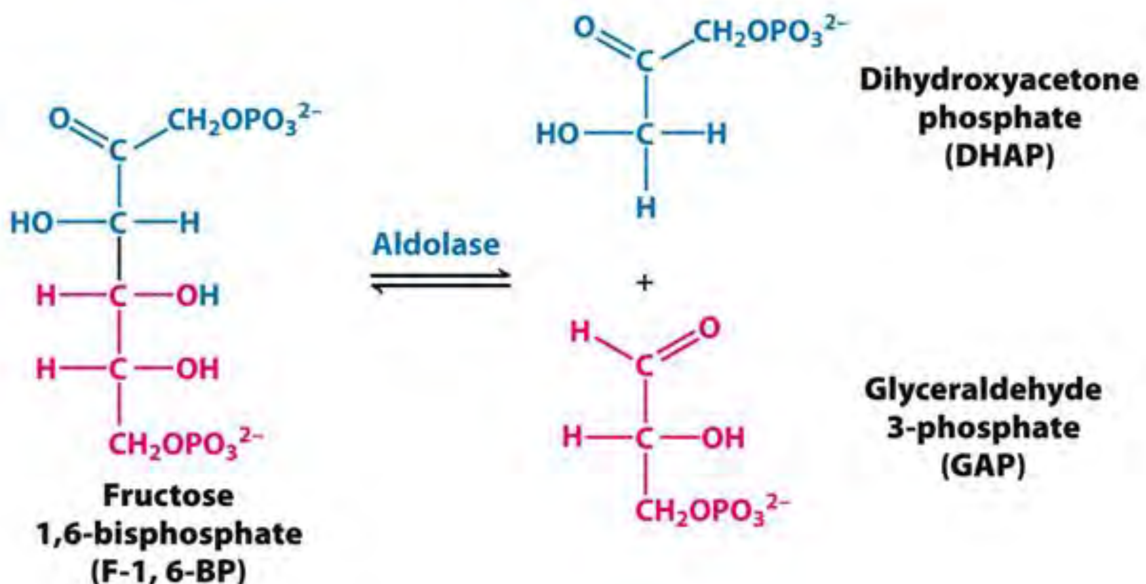
- Isomérisation du glucose-6-P (Aldose) en fructose-6-P (Cétose).
- Réversible.
- Catalysée par la **Phosphohexose isomérase**.

2.3.3- Synthèse du fructose-1.6-biphosphate :



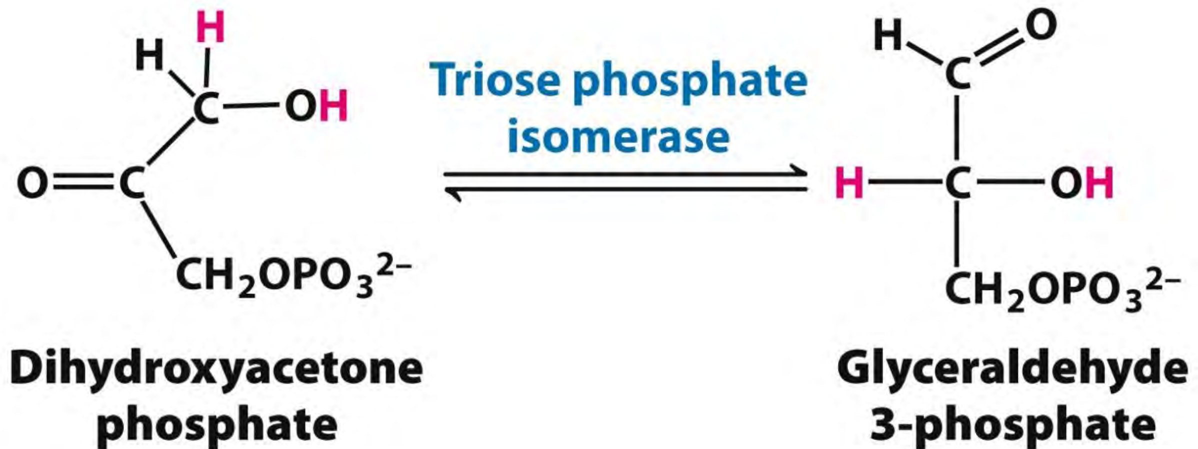
- Phosphorylation sur le C1 du F6P en F1,6BP.
- Engage définitivement le glucose dans la voie catabolique.
- **Irréversible**, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
- Catalysée par la **phosphofructokinase (PFK-1)**, c'est une enzyme allostérique composée de 4 sous-unités identiques.
- Consomme 1 ATP.

2.3.4- Formation des trioses phosphates ;



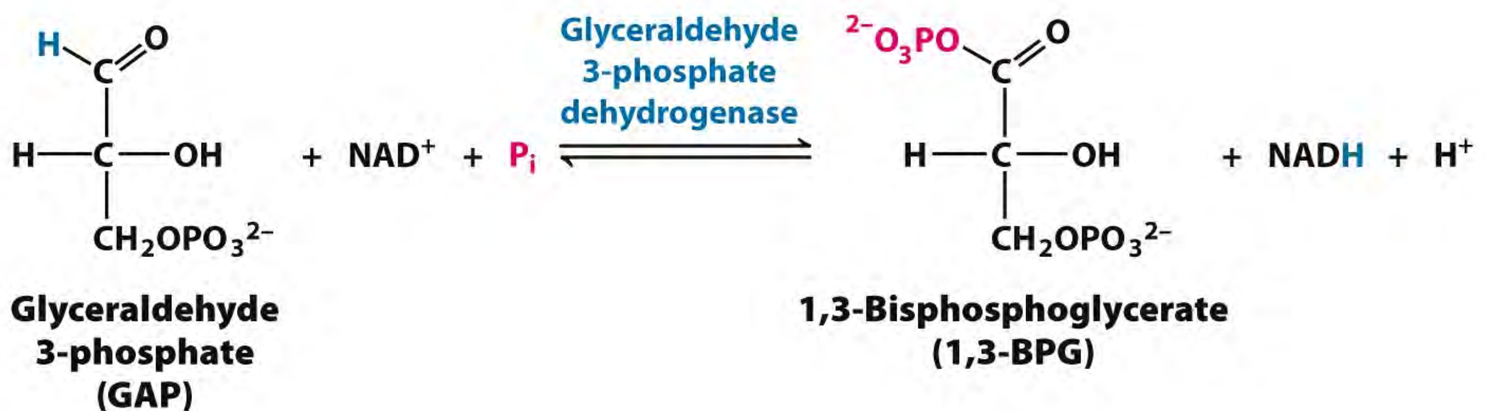
- Formation de 2 trioses :
  - 1 Cétose le Dihydroxyacétone Phosphate(DHAP).
  - 1 Aldose le Glycéraldéhyde-3-Phosphate (GA3P).
- Réversible.
- Catalysée par la **F1,6BP Aldolase**, elle appartient au groupe des **lyases** (élimination ou addition de groupes pour former une double liaison).

2.3.5- Isomérisation des trioses phosphates :



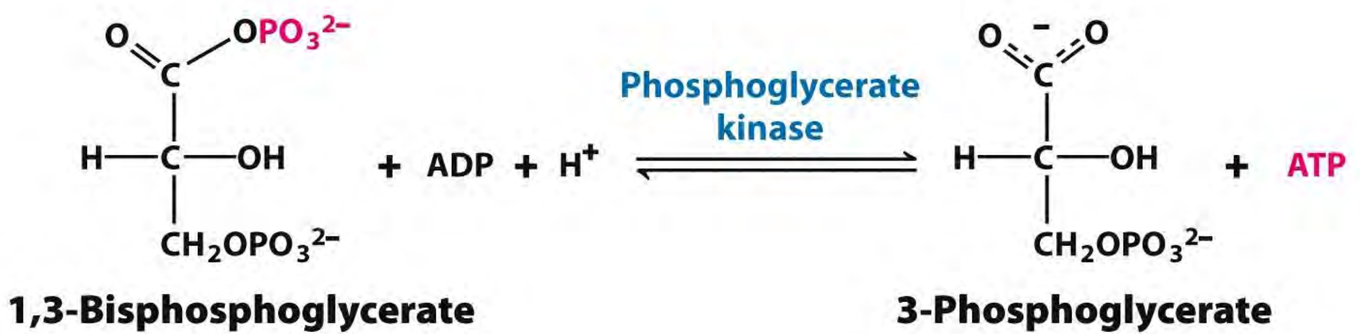
- Isomérisation d'un cétose (DHAP) en un aldose (G3P).
- Catalysée par la **Triose phosphate isomérase.**
- Réversible.

2.3.6- Synthèse du 1,3-diphosphoglycérate :



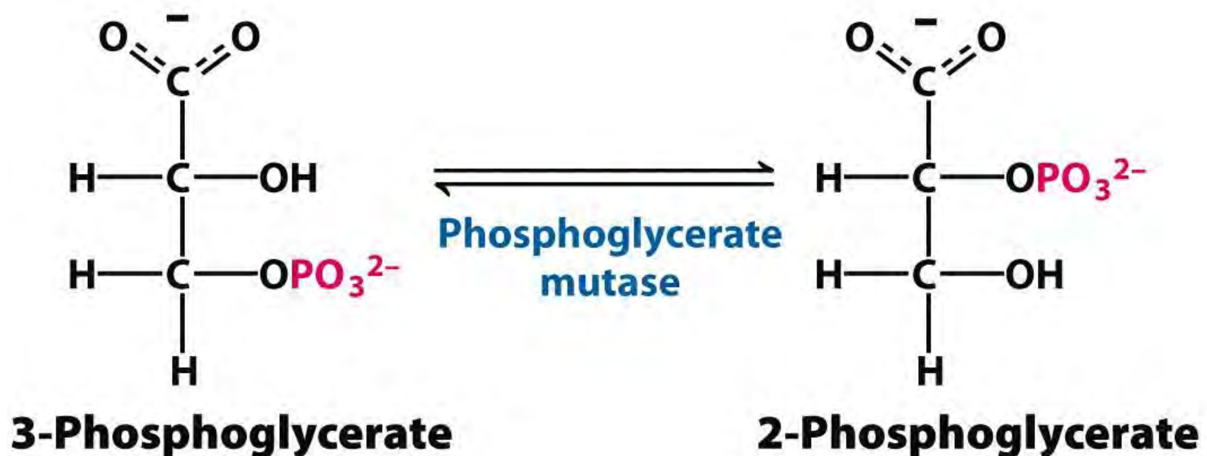
- Oxydation couplée à la **phosphorylation** du GA3P en 1,3BPG, ce qui crée une liaison anhydride d'acide riche en énergie.
- Réversible.
- Catalysée par la **GA3P Déshydrogénase** à coenzyme NAD+. Elle est inhibée par **l'iodoacétate.**
- Formation d'un NADH,H+.

2.3.7- Synthèse du 3-phosphoglycérate :



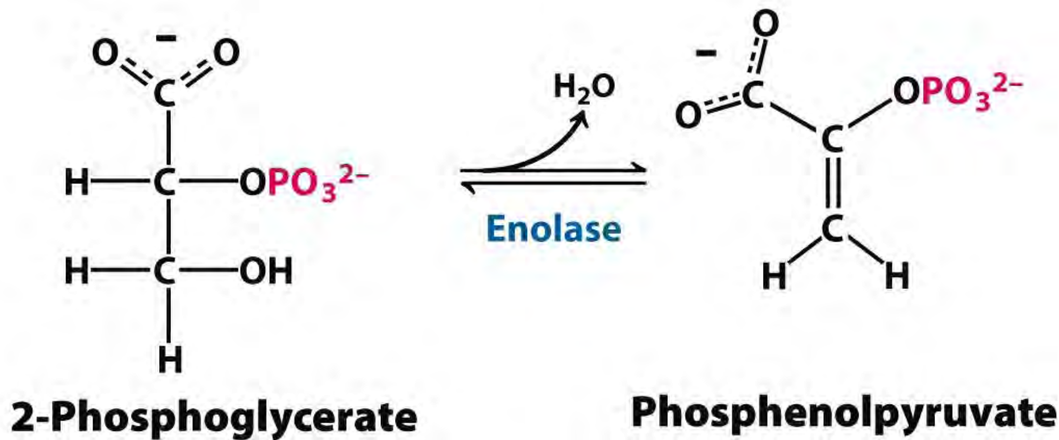
- **Réversible.**
- Catalysée par la **Phosphoglycérate Kinase**.
- **Production d'1 ATP.**

2.3.8- Synthèse du 2-phosphoglycérate :



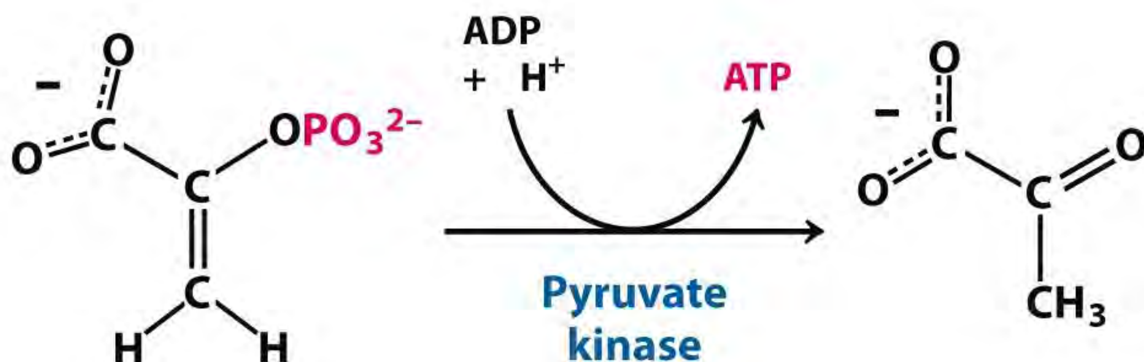
- **Isomérisation** du 3PG en 2PG par déplacement intramoléculaire du phosphate.
- **Réversible.**
- Catalysée par la **Phosphoglycérate mutase**.

2.3.9- Synthèse du phosphoénolpyruvate :



- Formation du PEP par **déshydratation** du 2PG avec acquisition d'une **liaison à haut potentiel d'énergie** au niveau du C2.
- **Réversible.**
- Catalysée par **l'énolase**, elle aussi une lyase. Elle est inhibée par les **fluorures.**

2.3.10- Synthèse du pyruvate :



- **Irréversible**, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
- Catalysée par la **Pyruvate Kinase** à co-facteur $Mg2^{+}$. C'est une enzyme tétramerique régulée par modification covalente et par des effecteurs allostériques.
- **Production d'1 ATP.**

2.4- Bilan énergétique :

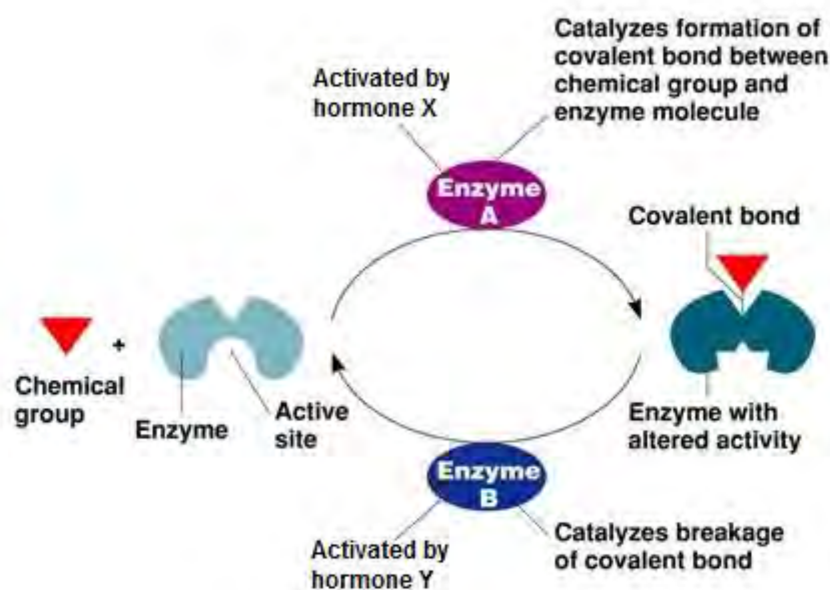
Réaction N°	Enzyme	Bilan
1	Hexokinase	- 1 ATP
3	Phosphofructokinase	- 1 ATP
6	G3P déshydrogénase	+ 2 NADH,H^+
7	Phosphoglycérate kinase	+ 2 ATP
10	Pyruvate kinase	+ 2 ATP
TOTAL		2 ATP + 2 NADH,H^+



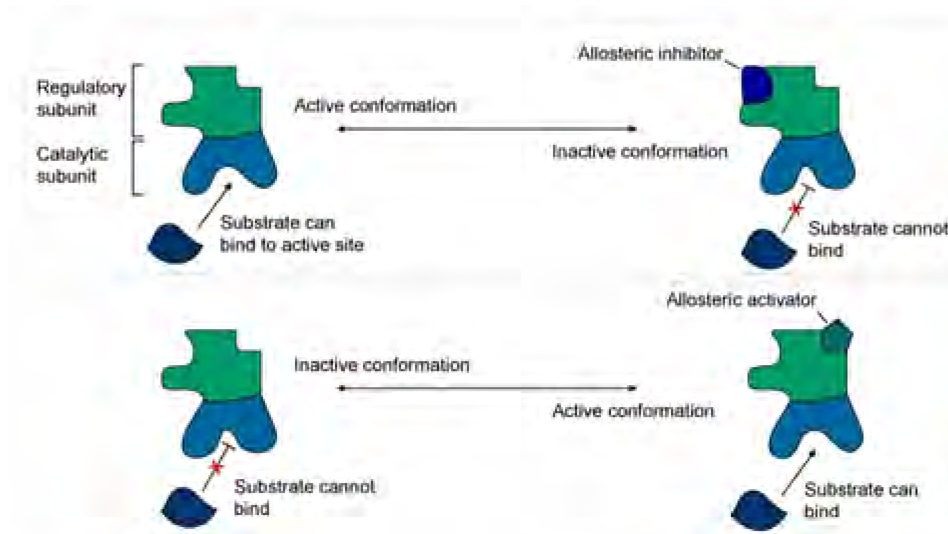
2.5- Régulation de la Glycolyse :

La régulation des métabolismes cible généralement des enzymes dites régulatrices de cette voie. On distingue 2 types de régulations :

- **Les régulations covalentes :** Généralement phosphorylation ou dé-phosphorylation de l'enzyme pour son activation ou désactivation par le biais de kinases (addition de groupement phosphate) et de phosphtases (soustraction de groupement phosphate). Elle est sous control hormonal, son action est lente mais dure dans le temps.



- **Les régulations non covalentes (allostérie)** : qui font intervenir des fixations réversibles de certains composés (les effecteurs) qui vont modifier la configuration de l'enzyme en augmentant ou diminuant l'affinité qu'elle a pour son ligand. On distingue entre autre l'effet feedback, où un produit de la réaction est un inhibiteur de celle-ci. Leurs actions sont rapides mais ne durent pas longtemps.



La régulation de la glycolyse permet d'adapter la vitesse d'oxydation du glucose aux besoins de la cellule en :

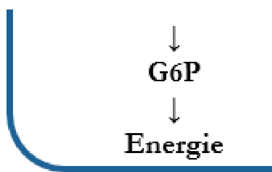
- ATP (Energie).
- Intermédiaires précurseurs de synthèse.

Il existe 3 sites de control aux niveaux des enzymes catalysant les réactions irréversibles. Ces enzymes sont : - L'hexokinase (et non pas la glucokinase).
- La phosphofructokinase 1 (PFK1).
- La pyruvate kinase.

2.5.1- L'hexokinase et la glucokinase :

L'héxokinase (présente surtout dans le muscle et cerveau) phosphoryle le glucose pour son entrée dans la glycolyse et donc fournir de l'énergie. La glucokinase quant à elle, le phosphoryle pour son stockage sous forme de glycogène dans le foie. Elle joue aussi un rôle dans l'excrétion de l'insuline par les cellules bêta pancréatiques.





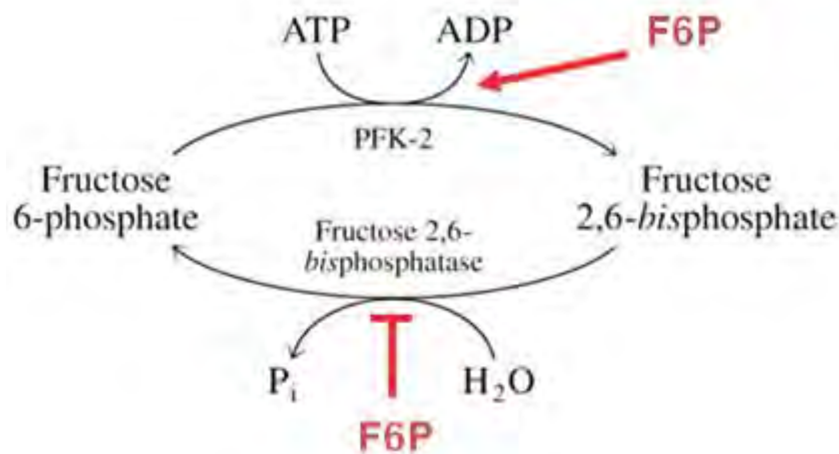
Km faible: 0,1mm
(forte affinité pour le g

- La glucokinase est absolument spécifique du glucose, mais elle a une affinité faible pour celui-ci (Km élevé), alors que l'hexokinase est spécifique de tous les hexoses, mais a une forte affinité pour le glucose (km faible).
- La glucokinase est dépourvue de toute régulation allostérique ou covalente (elle possède un autre système de régulation qui ne sera pas mentionné), tandis que l'hexokinase possède une régulation allostérique, elle est inhibée par son produit (le glucose-6-phosphate, un effecteur allostérique ET un inhibiteur compétitif).

En résumé, à forte concentration de glucose, l'hexokinase est inhibée (surplus de G6P), et donc la glucokinase va entrer en jeu pour le stocker sous forme de glycogène et excréter l'insuline. Dans le cas contraire (faible concentration de glucose), l'affinité élevée de l'hexokinase pour le glucose lui permet de l'utiliser pour fournir de l'énergie (principalement cerveau et muscles), alors que la glucokinase sera capturée par une protéine.

2.5.2- La phosphofructokinase 1 :

Cette enzyme clé de la glycolyse, elle est proie à une régulation allostérique.
Elle est activée par :
- L'AMP.
- Le Fructose-2,6- biphosphate, un **puissant activateur de la PFK-1**. Il est produit par la **PFK-2**, et dégradé en F6P par la **F2,6 phosphatase**.



- La PFK-2 est inhibée par le **citrate**.
- La F2,6 phosphatase est inhibée par le F6P.

En cas de grande consommation de glucose, le G6P augmente, menant à davantage de F6P. Le F6P augmentera considérablement la concentration de F2,6bP de deux façons:

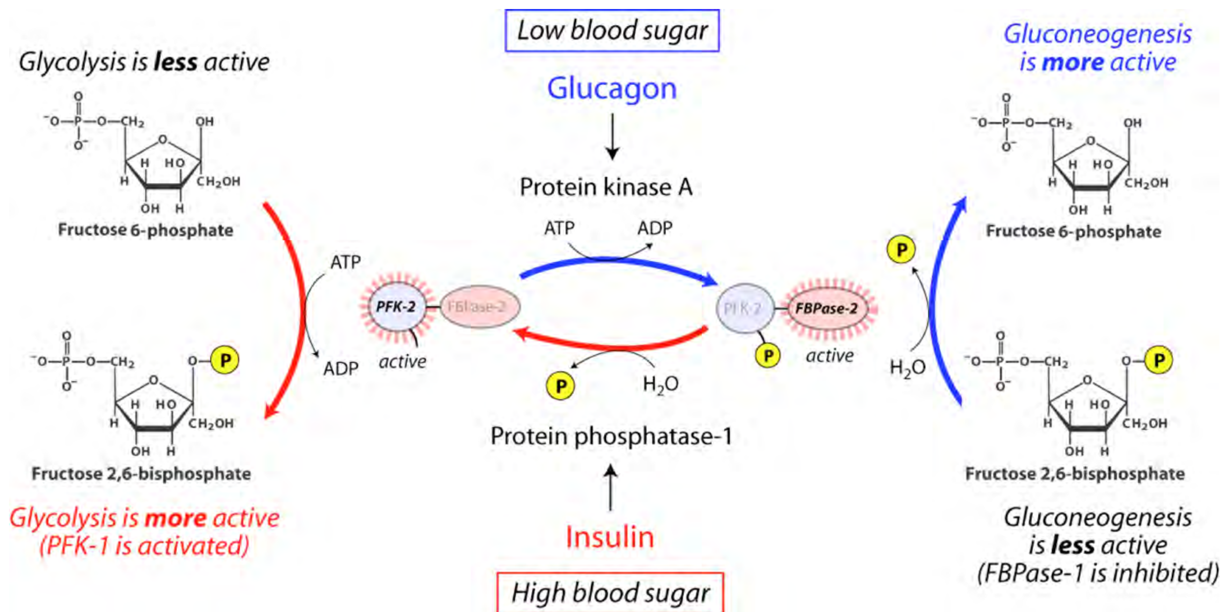
- Activation de la PKF-2.
- Inhibition de l'activité phosphatase de la F2,6 phosphatase.

En résumé, quand le glucose est en quantité ***suffisante***, la glycolyse est stimulée par l'activation de la PFK-1 par le F2,6bp.

Remarque : Le glucagon agit (**sur les cellules du foie**) en stimulant la phosphorylation du complexe ***PFK-2/FbPhatase-2***. Ceci a deux conséquences

- Inhibition de l'activité ***kinase.***
- Stimulation de l'activité ***phosphatase.***

Ceci conduit à une diminution de la concentration de F2,6bP, une diminution de l'activité de la PFK-1, et un ***ralentissement de la glycolyse***;
L'insuline a un effet contraire tout simplement.



Donc, la PFK 1 est :

- Inhibée par le citrate (cycle de Krebs suralimenté, inhibition allostérique).
- Activée par le Fructose-2,6- bi phosphate (régulation allostérique) et le Fructose-6-phosphate.
- Activée par l'AMP et l'ADP et inhibée par l'ATP (régulations allostériques). Si le rapport ATP/AMP est faible, l'enzyme sera activée (besoin d'énergie), si il est élevée, l'enzyme sera inhibée (quantité suffisante d'ATP).
- Le glucagon (excrété quand le taux de glucose sanguin est bas) l'inhibe indirectement, et l'insuline (excrété quand le taux de glucose sanguin est élevé), l'active indirectement. L'influence de ces hormones sur la synthèse du F26P est à retenir (entre aussi dans la régulation de la néoglucogenèse).

F1,6BPase (

P'

2.5.3- La pyruvate kinase :

Elle est régulée par son état de phosphorylation (régulation covalente) :

- Inhibée par l'alanine et l'ATP (régulations allostérique) et l'acétyl-CoA.
- Activée par le fructose-1,6-biphosphate (régulation allostérique).

Elle est **active** quand elle est **déphosphorylée**, et **inactive** si **phosphorylée**.

GLUCAGON :

Remarque : L'Insuline stimule toutes les enzymes régulatrices de la glycolyse sauf l'hexokinase. Le glucagon a un rôle contraire.

3- Le devenir du NADH,H$^+$:

La poursuite de la glycolyse exige la réoxydation du NADH,H$^+$ en NAD$^+$.

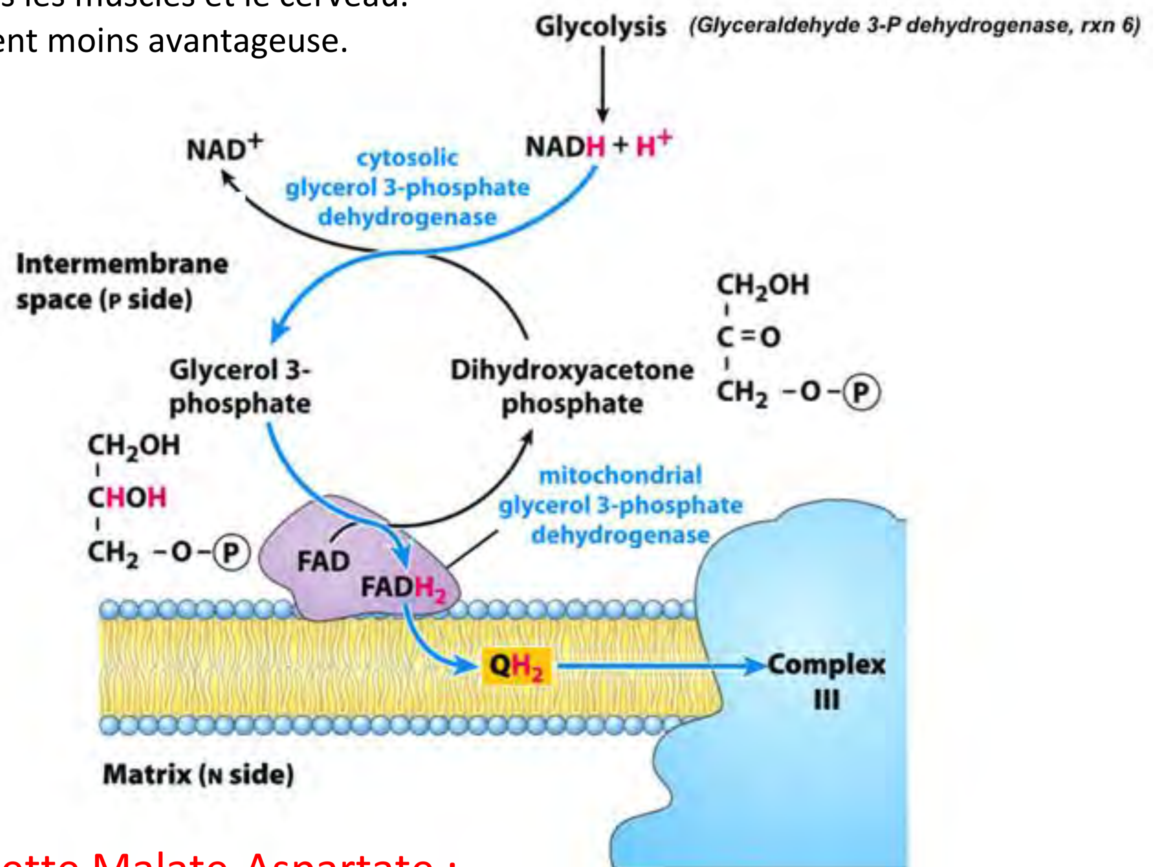
3.1- En anaérobiose (voir devenir du pyruvate en anaérobiose 4.1) :

3.2- En aérobiose :

Le NADH,H$^+$ cytosolique ne pouvant traverser la membrane interne mitochondriale, ses équivalents réducteurs sont pris en charge par 2 navettes qui les font passer du compartiment cytosolique vers le compartiment mitochondriale.

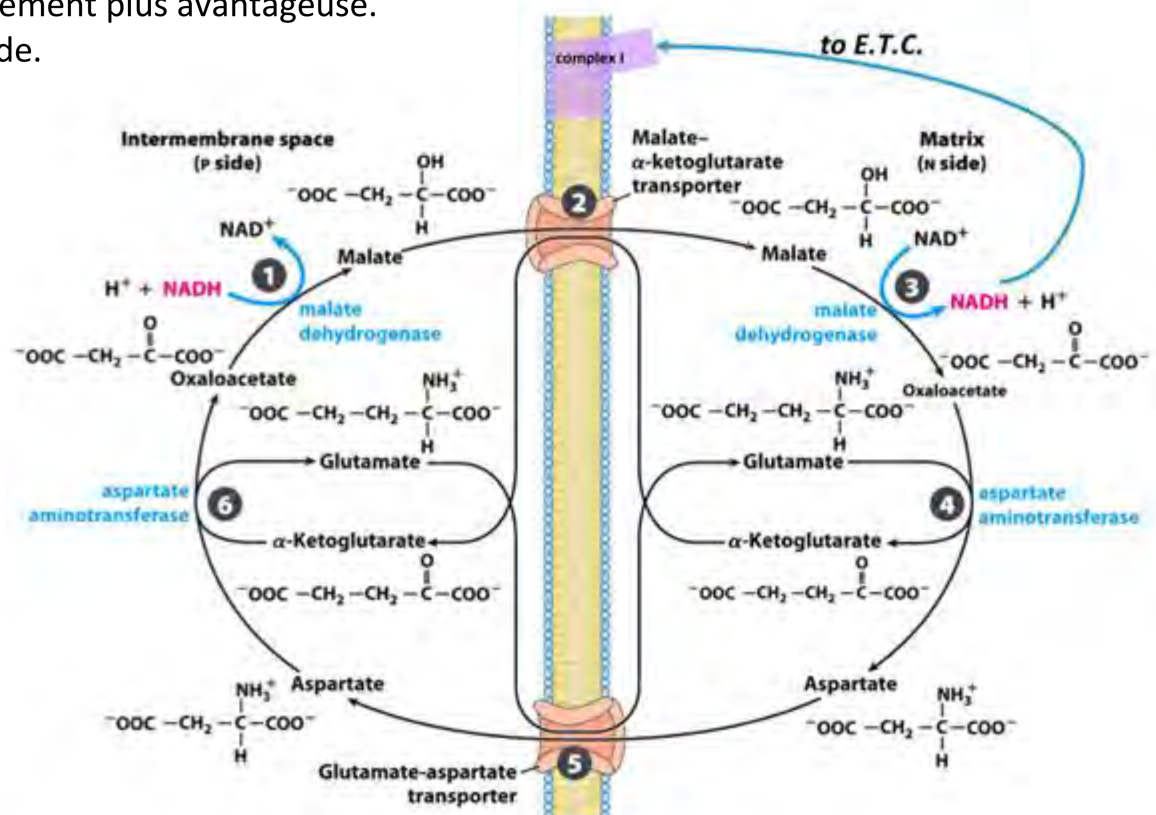
3.2.1- La navette glycérol-3-phosphate :

1 NADH,H$^+$ => 1 $FADH_2$ => 2 ATP
- Se déroule dans les muscles et le cerveau.
- Energétiquement moins avantageuse.
- Plus rapide.

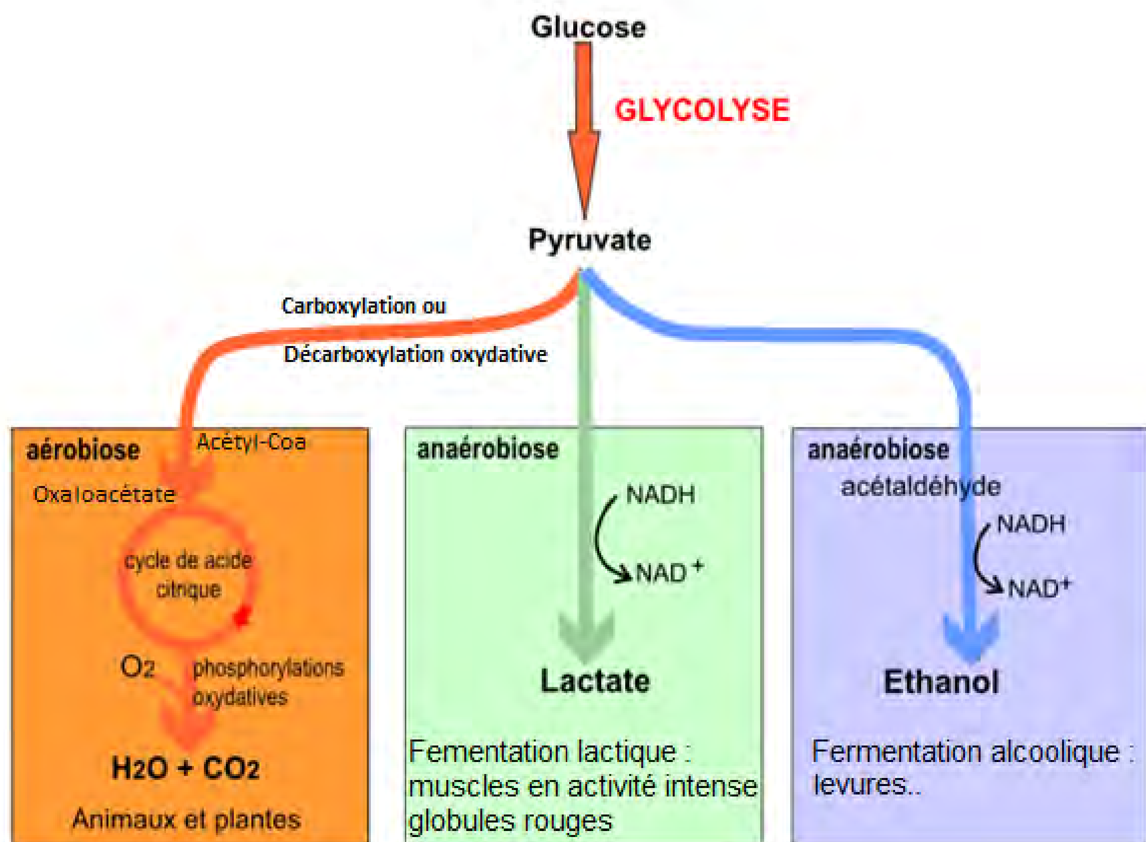


3.2.1- La navette Malate-Aspartate :

1 NADH,H$^+$ => 1 NADH,H$^+$ => 3 ATP
- Se déroule dans le cœur, le foie et les reins.
- Energétiquement plus avantageuse.
- Moins rapide.



4- Le devenir du pyruvate :



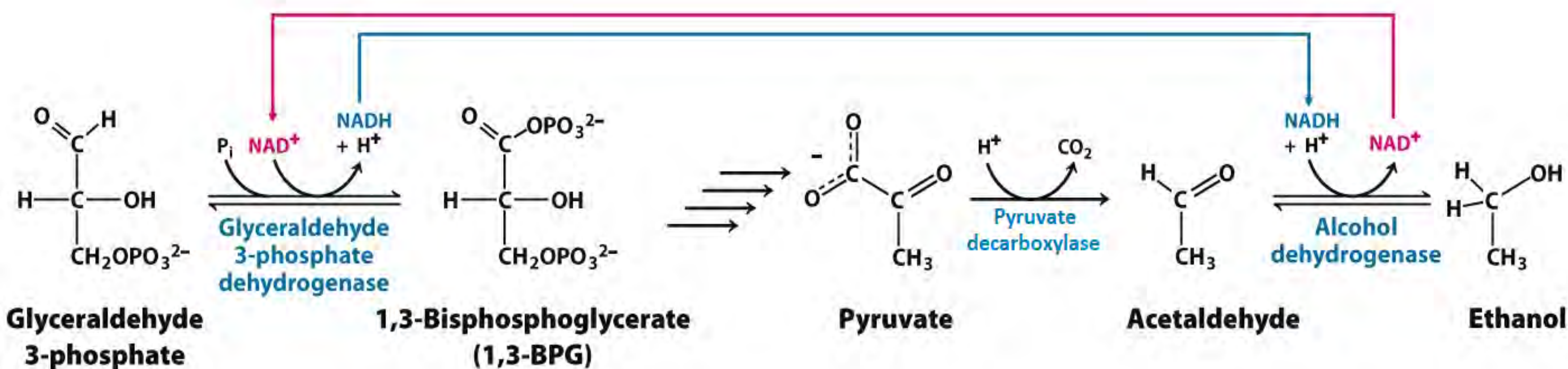
4.1- En anaérobiose :

En absence d'oxygène, la régénération du stock cellulaire de NAD^+ nécessaire à la poursuite de l'activité glycolytique se fait par le processus de fermentation qui se déroule au niveau cytosolique.

On distingue :

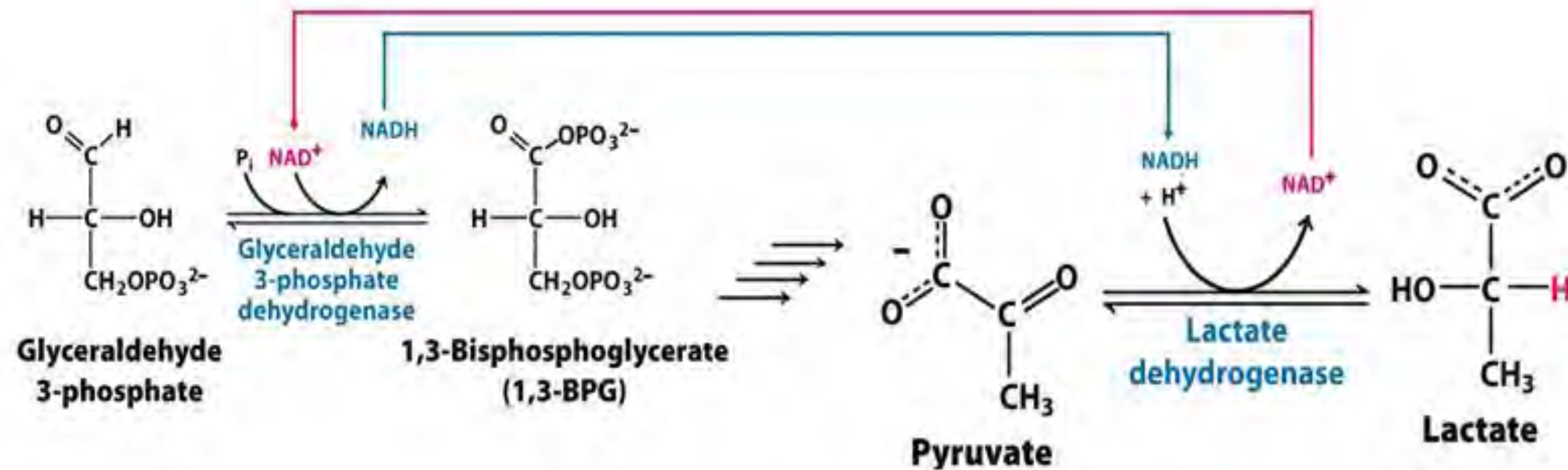
4.1.1- La fermentation alcoolique :

La fermentation alcoolique se rencontre dans les levures, le Pyruvate est décarboxylé en acétaldéhyde par la Pyruvate décarboxylase. L'acétaldéhyde est réduit en éthanol par l'alcool déshydrogénase avec oxydation du $NADH,H^+$ formé dans la glycolyse et régénération de NAD^+.



4.1.2- La fermentation lactique :

Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), est privée d'oxygène (anaérobiose), ou encore si la demande énergétique est très importante et l'apport en oxygène insuffisante (situation hipoxique) comme pour les muscles en activité intense, Le pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) ce qui permet de réoxyder le NADH,H^+ en NAD^+ et donc le régénérer pour la poursuite de l'activité glycolytique. Le lactate est libéré dans la circulation sanguine et recyclé par le foie (néoglucogenèse).

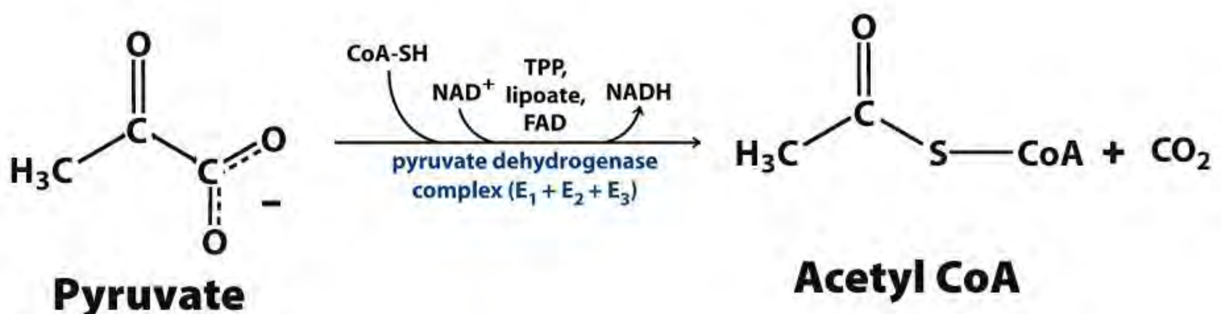


4.2- En aérobiose :

En présence d'oxygène, le pyruvate entre dans la mitochondrie en traversant la membre externe grâce à une perméase (diffusion passive). Il va subir :

4.2.1- La décarboxylation oxydative en acétyl Co-A :

Catalysée par un complexe multienzymatique, la pyruvate déshydrogénase, accroché à la face interne de la membrane interne de la mitochondrie. Cette réaction est irréversible.

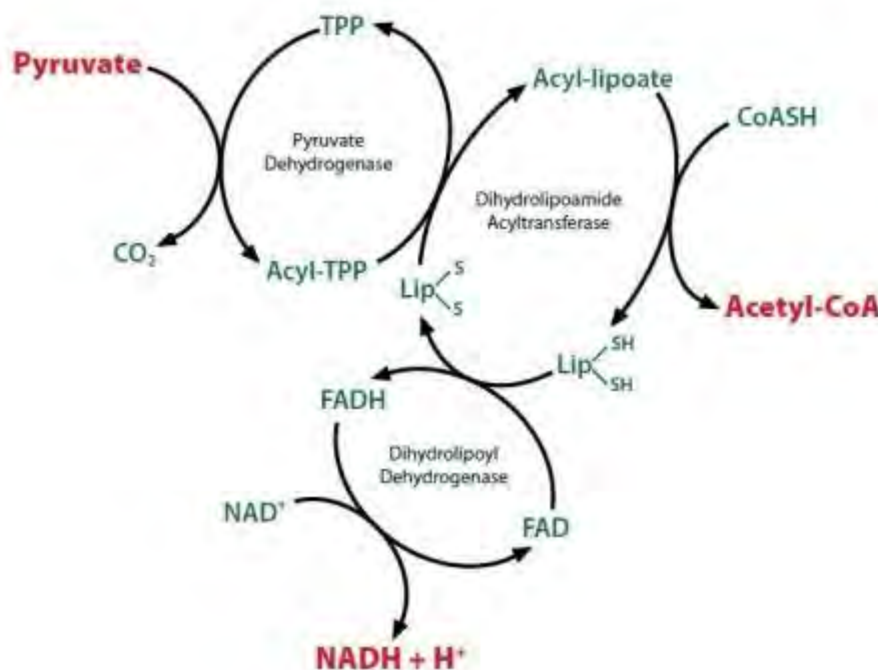


Ce complexe comprend 3 enzymes qui catalysent trois activités enzymatiques successives :

- E1 : Pyruvate **déshydrogénase** (décarboxylase).
- E2 : Dihydrolipoyl**transacétylase**.
- E3 : Dihydrolipoyl**déshydrogénase**.

Ces 3 enzymes font intervenir 5 cofacteurs dont 4 vitamines :

- Thiamine pyrophosphate (TPP) (**vitamine B1**) : coenzyme de E1.
- Coenzyme A (CoA) (**vitamine B5**) : coenzyme de E2
- Lipoate: coenzyme de E2
- FAD (**vitamine B2**) et NAD (**vitamine PP**) : coenzymes de E3



E1- La Pyruvate déshydrogénase :

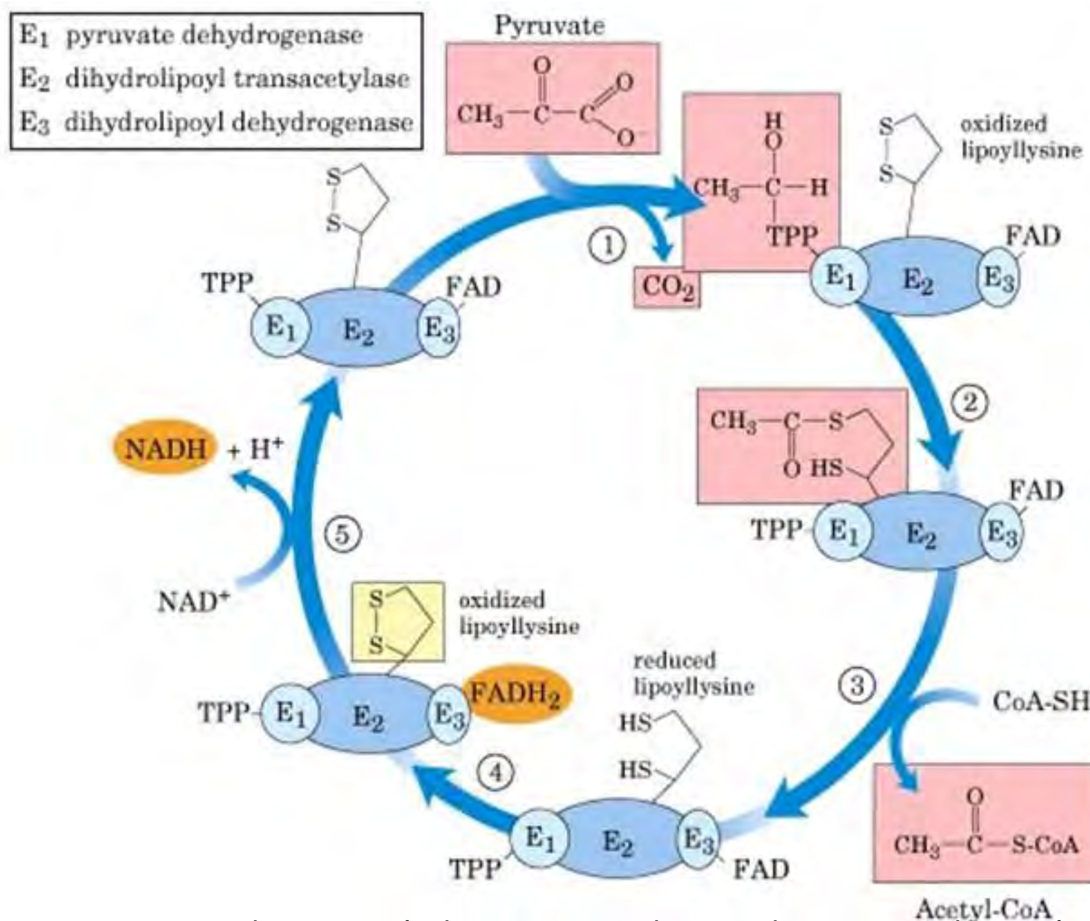
- Décarboxylation du pyruvate.
- Transfert du résidu sur le **TPP** (formation de l'Acyl-TPP), et son oxydation en acétyl.

E2- La dihydrolipoyl transacétylase :

- Transfère l'acétyle et les équivalents réducteurs sur le **lipoate** qui passe à l'état réduit (Acyl-lipoate ou Acétyl-lipoate).
- Transfère le résidu acétyl au **CoA** formant l'acétyl CoA.
- Reste le dihydrolipoate à oxyder pour régénérer le lipoate.

E3- La dihydrolipoyl déshydrogénase :

- Réoxyde le dihydrolipoate en lipoate.
- Les équivalents réducteurs sont captés par le **FAD,** avant d'être cédés au **NAD^+** formant le $NADH,H^+$



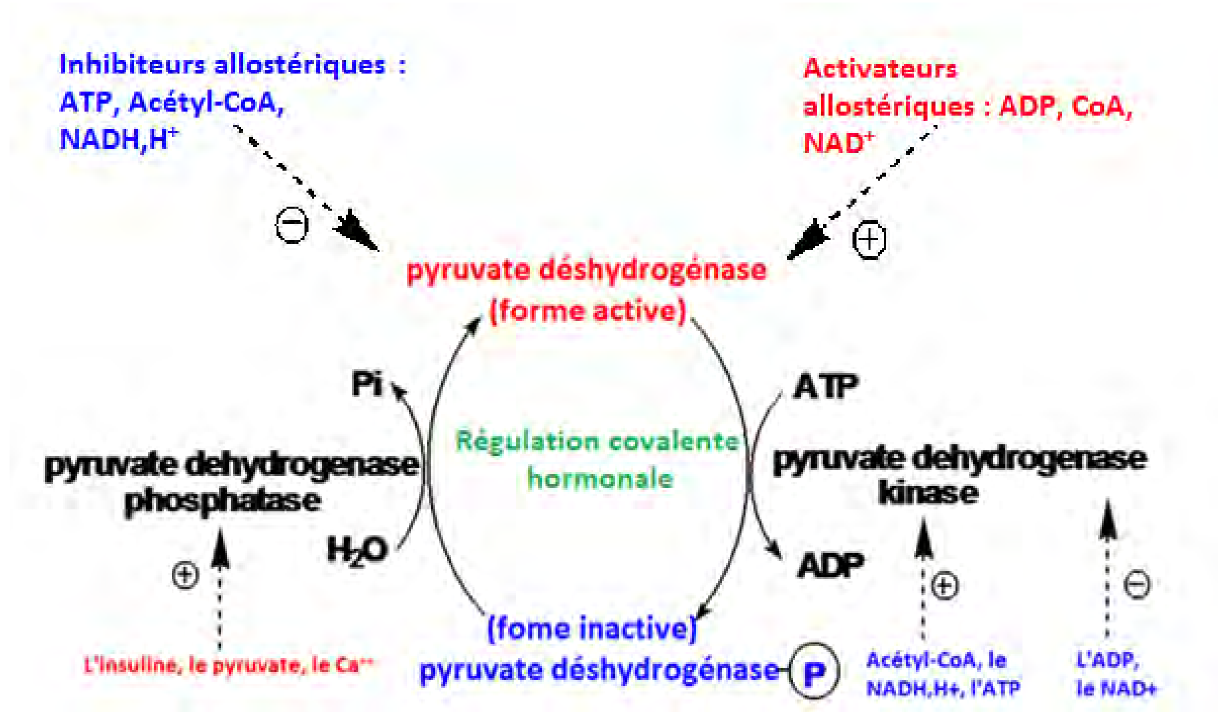
Remarque : - La liaison Acétyl-CoA est une liaison thio-ester riche en énergie.
- Acyle: R-CO, Acétyl: CH_3-CO (cas spécial des Acyles) .

L'acétyl CoA formé entre dans le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie, mais il peut être utilisé dans d'autres voies métabolique (synthèse des acides gras, du cholestérol…) C'est donc un carrefour métabolique.

4.2.2- Régulation de la PDH :

La PDH subit une double régulation :
- Allostérique, le NAD, CoA et l'AMP sont des activateurs, tandis que le NADH,H^+, l'acétyl-CoA et l'ATP sont des inhibiteurs.

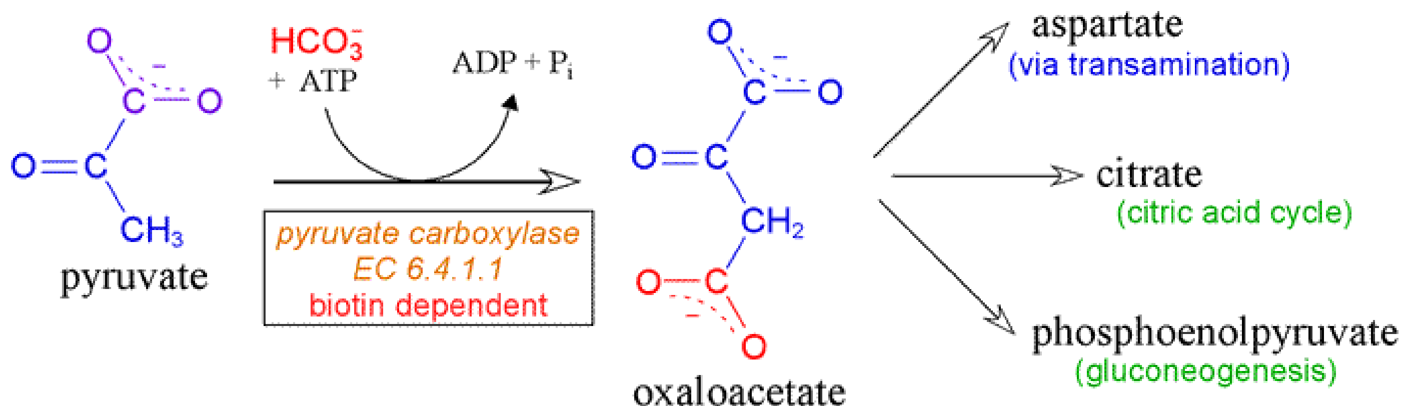
Une régulation covalente par phosphorylation / déphosphorylation hormono-dépendante sur un résidu Sérine.
Sa forme phosphorylée est inactive, et sa forme déphosphorylée est active.
Stimulation de l'effet kinase : $NADH_2$/NAD ↗ ou ATP/ADP↗, l'acétyl-CoA.
Stimulation de l'effet phosphatase : L'insuline, le pyruvate, le Ca^{++}.

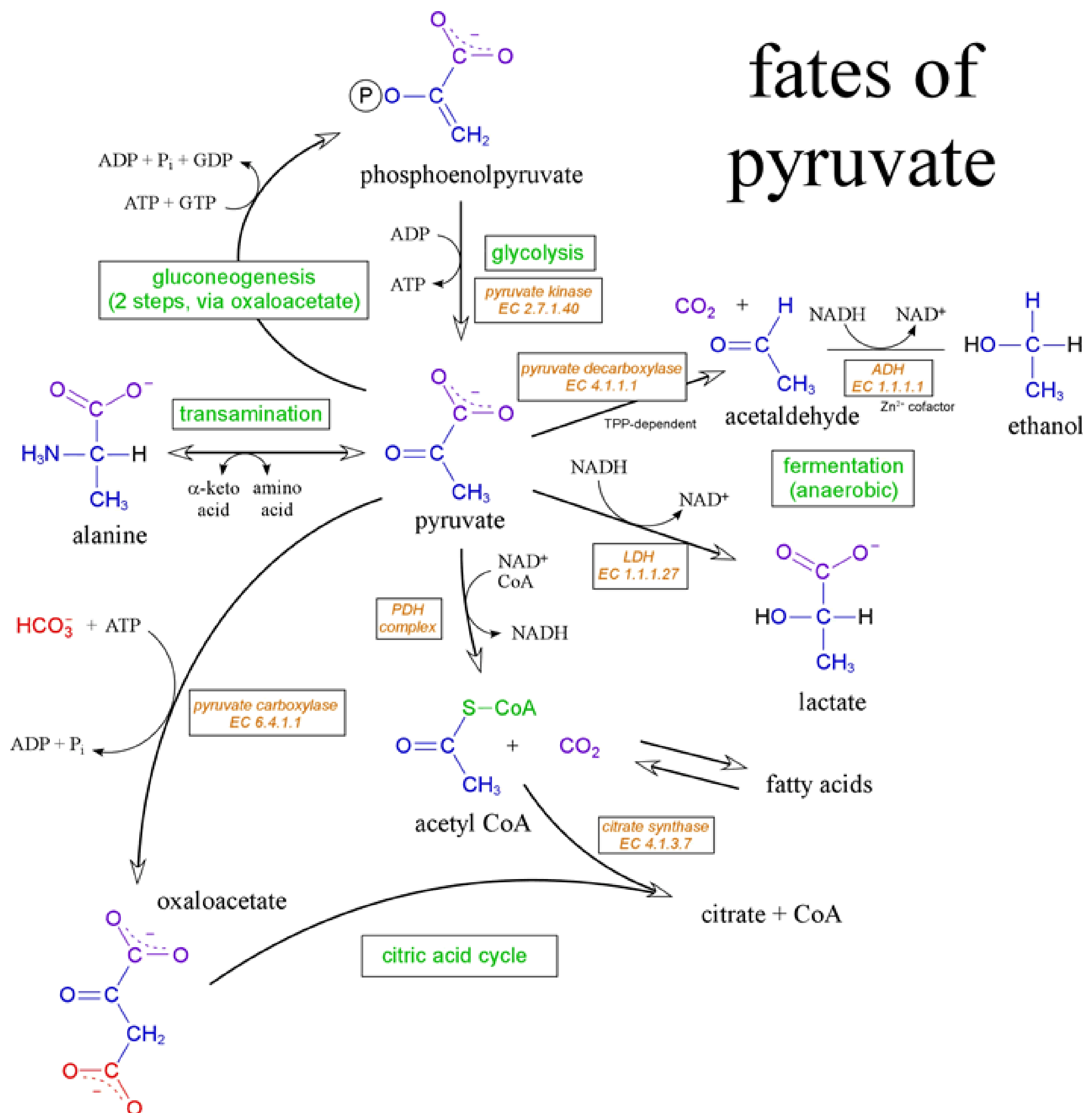


4.2.3- La carboxylation en Oxaloacétate :

Catalysée par la pyruvate carboxylase, une enzyme mitochondriale qui a pour coenzyme la Biotine **(vitamine B_8)**, elle fait partie des enzymes de la néoglucogenèse. Elle permet d'augmenter le taux d'oxaloacétate dans la matrice en ajoutant du CO_2 au pyruvate. Cette réaction est activée allostériquement par l'acétyl-CoA.

Cette réaction a pour rôle d'augmenter l'activité du cycle de KREBS, en apportant une petite quantité d'oxaloacétate en supplément, ou de stimuler la **néoglucogenèse**.




fates of pyruvate
phosphoenolpyruvate
ADP + Pi + GDP
ATP + GTP
gluconeogenesis (2 steps, via oxaloacetate)
ADP
ATP
glycolysis
pyruvate kinase EC 2.7.1.40
pyruvate decarboxylase EC 4.1.1.1
TPP-dependent
acetaldehyde
NADH
NAD+
ADH EC 1.1.1.1
Zn2+ cofactor
ethanol
transamination
α-keto acid
amino acid
alanine
pyruvate
fermentation (anaerobic)
LDH EC 1.1.1.27
lactate
NAD+ CoA
NADH
PDH complex
HCO3- + ATP
ADP + Pi
pyruvate carboxylase EC 6.4.1.1
acetyl CoA
fatty acids
citrate synthase EC 4.1.3.7
citrate + CoA
oxaloacetate
citric acid cycle

5- Le cycle de Krebs, cycle de l'acide citrique ou cycle des acides tricarboxyliques :

5.1- Introduction et définition :

C'est la voie du **catabolisme oxydatif aérobie** de **l'acétyl-coenzyme A** en **CO_2**. Il est mitochondrial, il a donc lieu dans toutes les cellules de l'organisme à une exception près : les Globules rouges (dépourvus de mitochondries).

- Oxydatif : Enlèvement d'atomes d'H_2 (accepteurs : NAD^+ et FAD).
- Aérobie : en présence d'oxygène.

L'**Acétyl-CoA** provient de :

- La décarboxylation oxydative du pyruvate.
- La ß-oxydation des acides gras.
- La dégradation de certains aminoacides en CO_2.

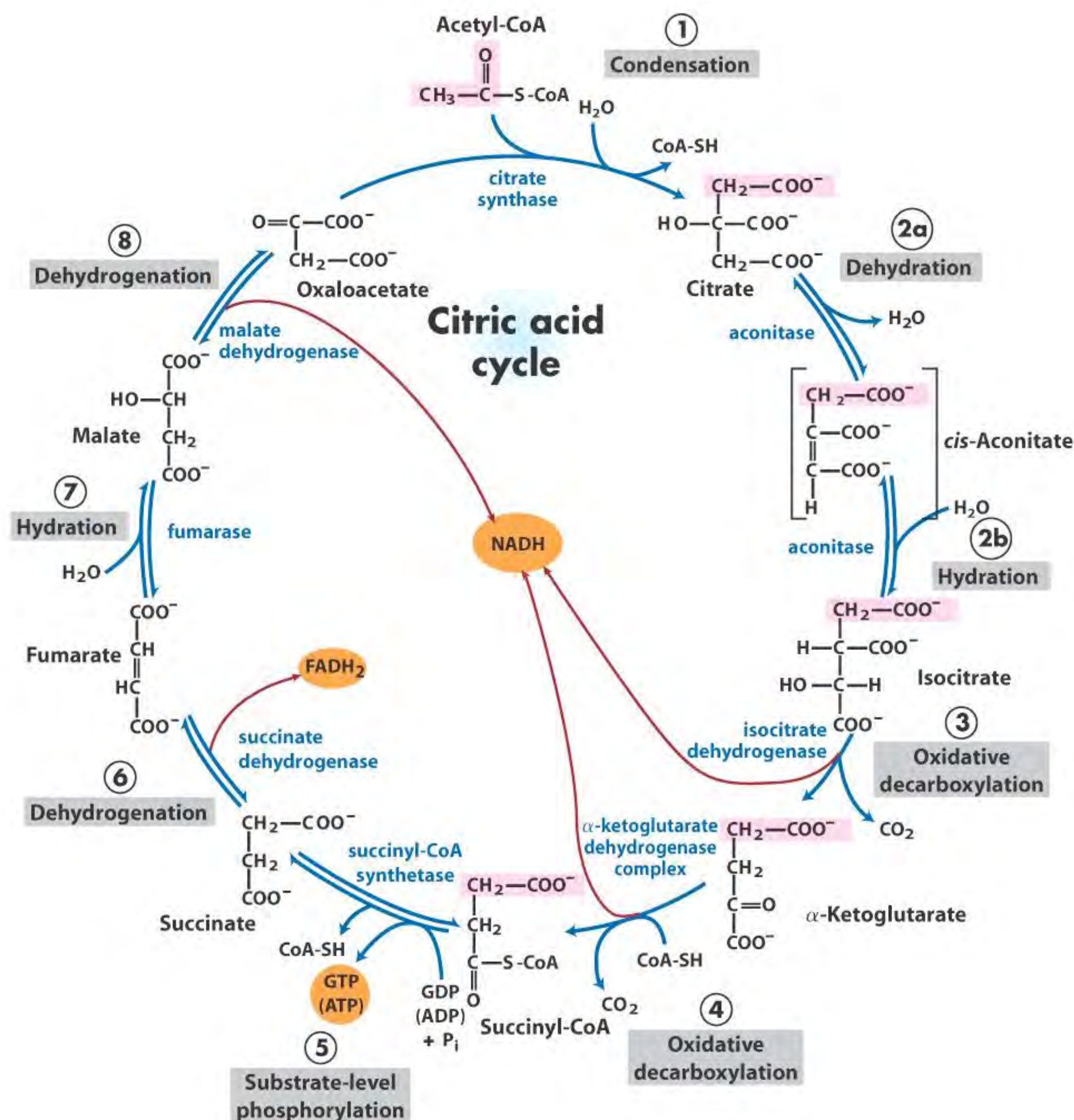
Le cycle de Krebs est donc une voie commune au catabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

Le cycle de Krebs présente un double intérêt :

- **Production d'énergie :** 90 % de l'énergie produite dans les cellules. aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la chaine de transport des électrons et la phosphorylation oxydative (La réoxydation des coenzymes réduits $NADH,H^+$ et $FADH_2$ par la chaine respiratoire mitochondriale produit de l'ATP).
- Le cycle fournit également des intermédiaires pour les biosynthèses.

Il participe à la fois au **catabolisme** et à l'**anabolisme**, il est dit **Amphibolique.**

5.2- Vue d'ensemble :



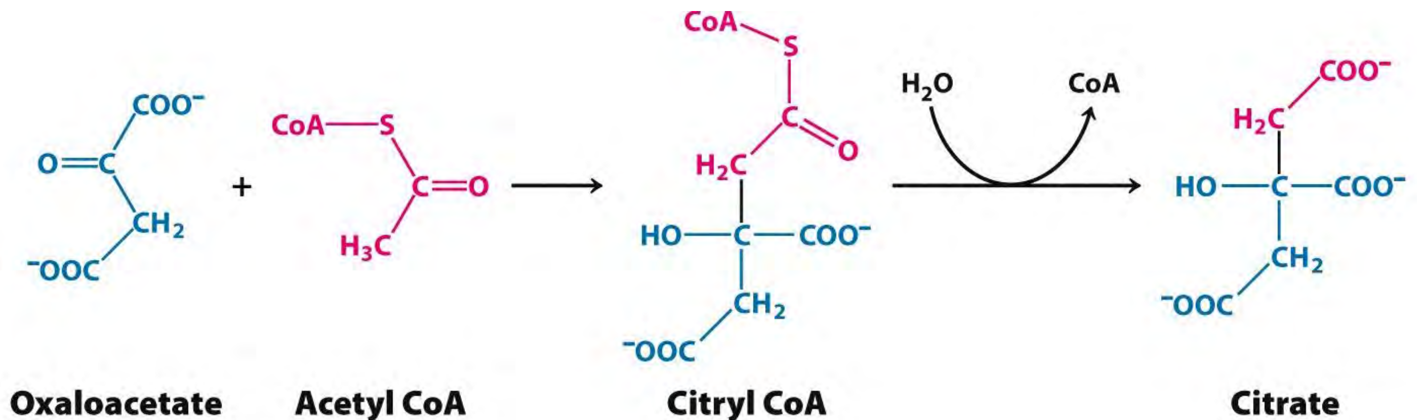
Ensemble coordonné de 8 réactions qui catabolisent l'AcétylCoA, catalysées par 7 enzymes solubles et 1 enzyme fixé dans la membrane interne : la **succinate déshydrogénase**. De ces 8 réactions on distingue :

- 2 décarboxylations (réactions 3 et 4).
- 4 oxydations (réactions 3,4,6 et 8).
- 1 phosphorylation (réaction 5).

Donc les réactions 3 et 4 sont des décarboxylations oxydatives.

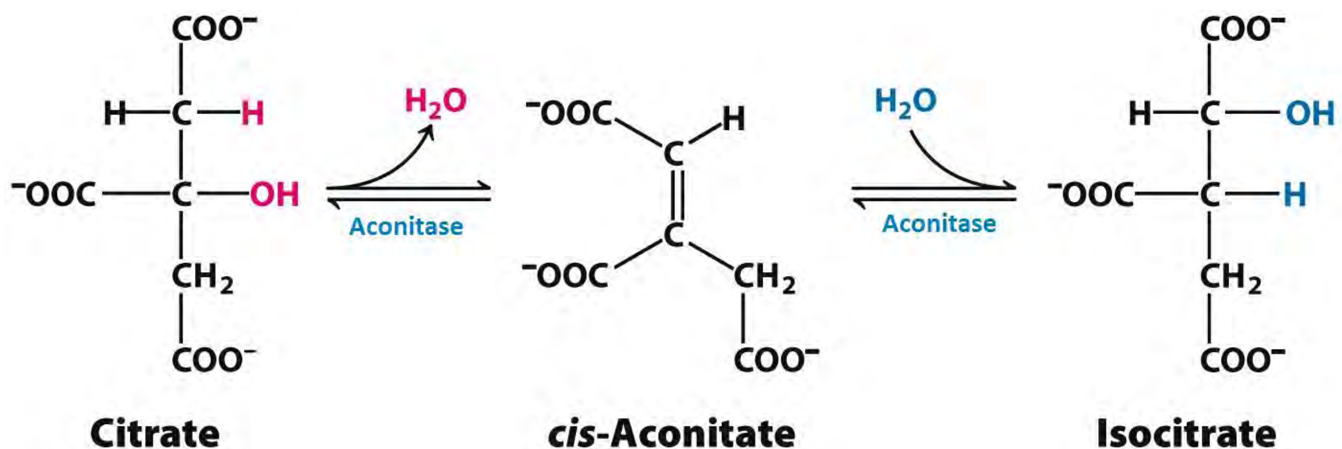
5.3- Les 8 Réactions du cycle de Krebs :

5.3.1- Formation du Citrate :



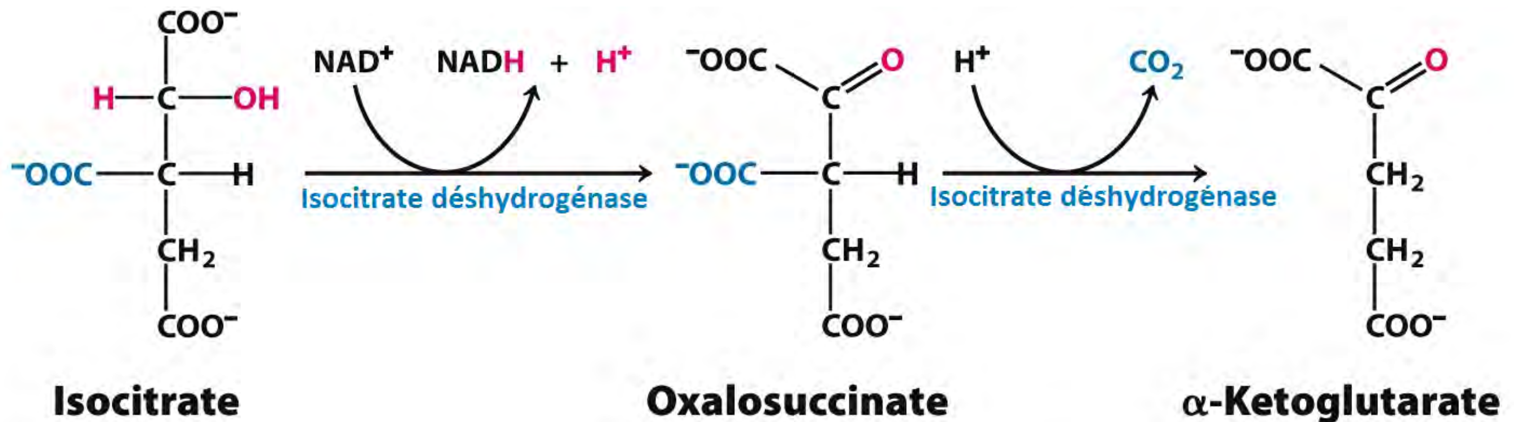
- Irréversible l'énergie interne est fournie par l'hydrolyse de la liaison thioester.
- Site de régulation.
- Catalysée par la **citrate synthase**.
- C'est une réaction de condensation entre l'acétylcoA et l'Oxaloacétate.

5.3.2- Isomérisation du Citrate en Isocitrate :



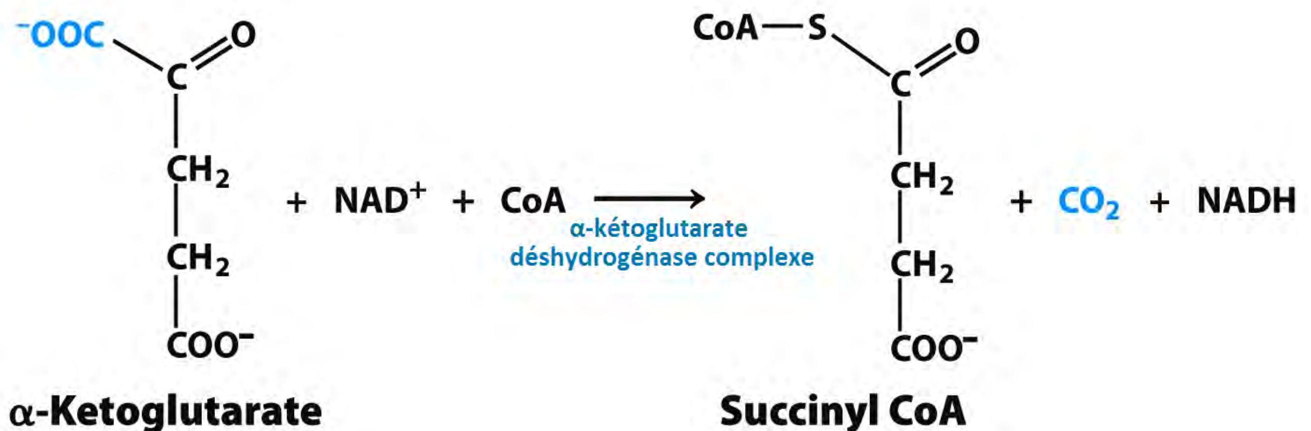
- Réversible.
- Catalysée par **l'aconitase** (isomérase).
- Isomérisation en 2 temps par déshydratation hydratation.

5.3.3- Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α-cétoglutarate :



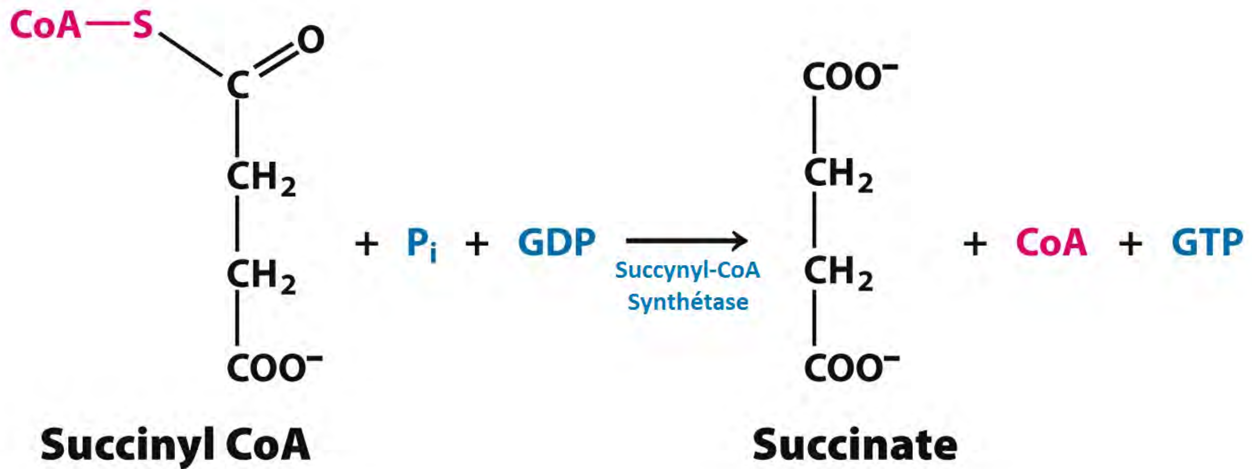
- Irréversible,
- Site de régulation.
- Catalysée par **l'isocitratedéshydrogénase** à Coenzyme NAD.
- Réduction du NAD en $NADH_2$ et libération d'un CO_2.

5.3.4- Décarboxylation oxydative de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA :



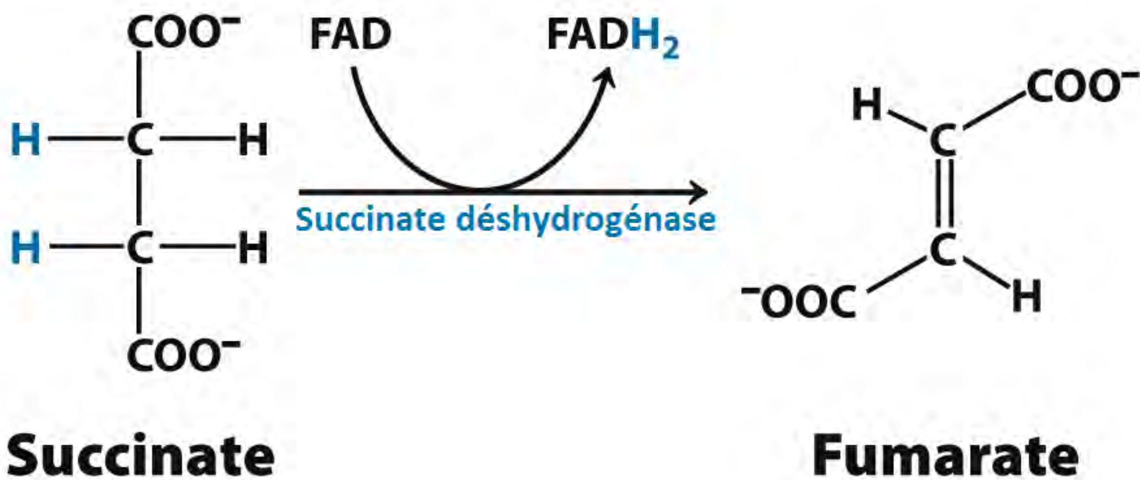
- Irréversible.
- site de régulation.
- Catalysée par **l'α-cétoglutarate Déshydrogénase** (association de 3 enzymes et de 5 coenzymes).
- Réaction similaire à la PDH (mêmes coenzymes).
- Condensation du SH-CoA.
- Réduction du NAD en $NADH_2$ et libération d'un CO_2.

5.3.5- Formation du Succinate :



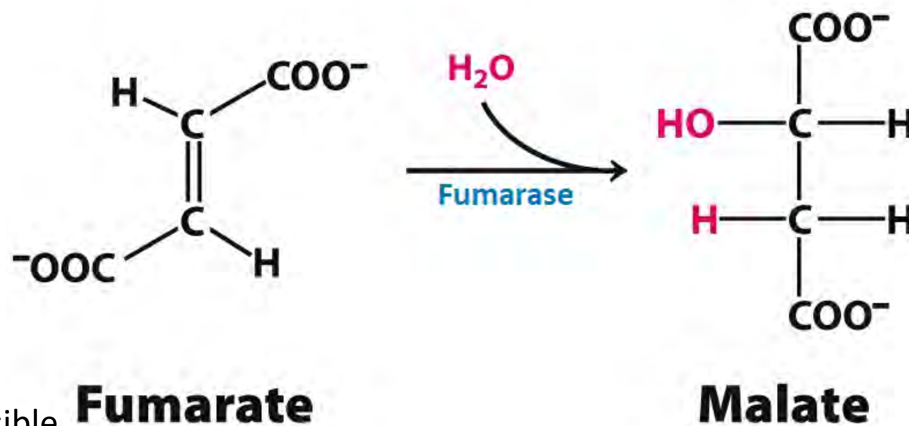
- Réversible.
- Catalysée par la **succinyl-CoA synthétase**.
- Réaction de clivage du thioester (liaison riche en énergie) couplée à la phosphorylation du GDP.
- **Production de GTP et régénération du Co-enzymeA.**
- **Régénération de l'ATP** par le GTP sous l'action d'une **adénosine diphosphokinase :** ADP + GTP ↔ ATP + GDP
- Seule étape avec récupération directe d'énergie.

5.3.6- Oxydation du Succinate en Fumarate :



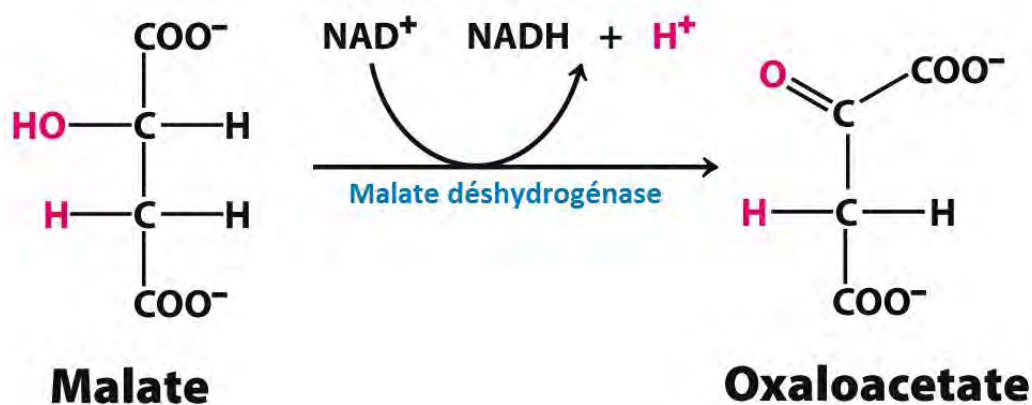
- Réversible.
- Catalysée par la **succinate déshydrogénase** liée à la membrane mitochondriale interne, appelée aussi complexe II de la chaine respiratoire.
- Réduction du FAD en $FADH_2$.

5.3.7- Hydratation du Fumarate en L-Malate :



- Réversible.
- Catalysée par la **fumarase** (hydratase).

5.3.8- Oxydation du L-Malate en Oxaloacétate :



- Réversible.
- Catalysée par la **Malate déshydrogénase**.
- Réduction du NAD en $NADH_2$.

5.4- Bilan énergétique :

Réaction N°	Enzyme	Bilan	Bilan en ATP
3	Isocitrate déshydrogénase	+1 $NADH,H^+$	+3 ATP
4	α-cétoglutarate déshydrogénase	+1 $NADH,H^+$	+3 ATP
5	Succinyl-CoA Synthase	+1 GTP	+1 ATP
6	Succinate déshydrogénase	+1 FADH2	+2 ATP
8	Malate déshydrogénase	+1 $NADH,H^+$	+3 ATP
Total		1 ATP + 3 $NADH,H^+$ + 1 $FADH_2$	12 ATP



5.5- Régulation :

Elle a pour but d'adapter la vitesse du cycle de Krebs aux besoins de la cellule en énergie (ATP), et ce, via les enzymes clés de l'oxydation aérobique :

- **Complexe Pyruvate Déshydrogenase :** Réaction qui commande le flux d'entrée dans le cycle de l'acétyl-CoA d'origine glucidique.

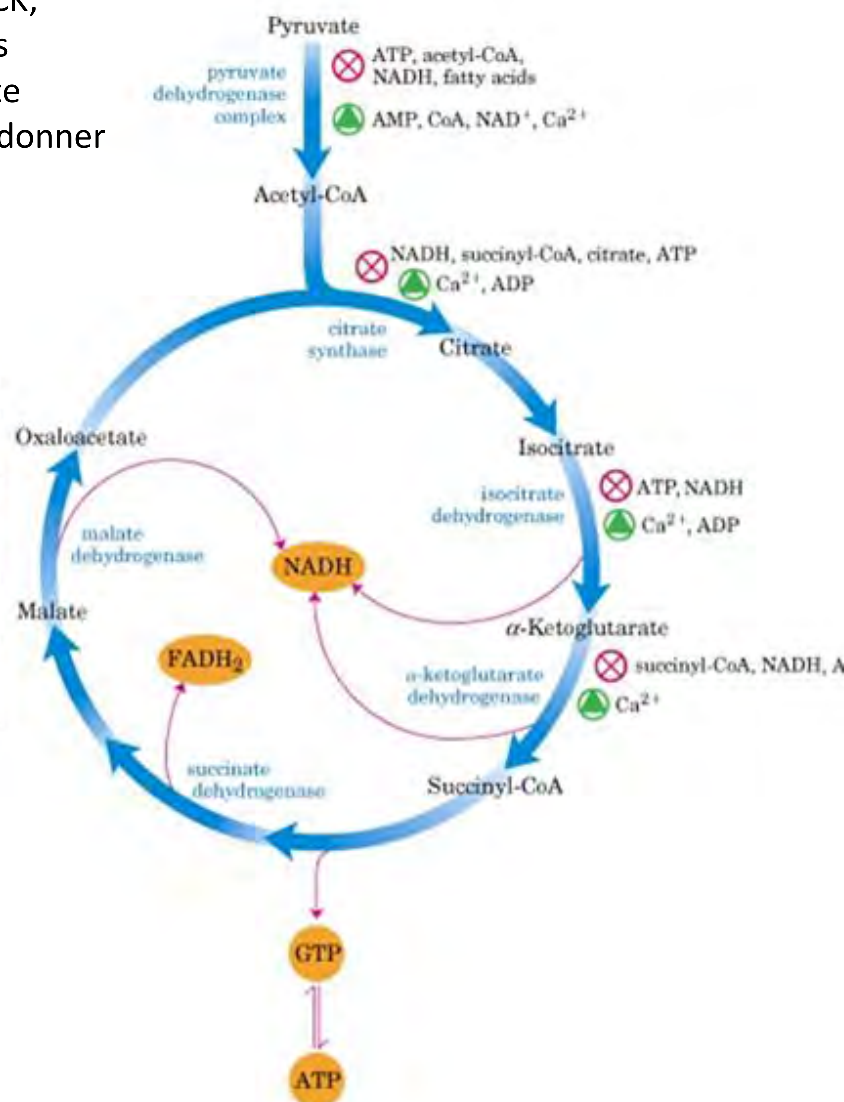
- **Enzymes clès du cycle de Krebs:** - La Citrate synthase.
  - L'Isocitrate déshydrogénase.
  - L'α-cétoglutarate déshydrogenase.

Ces 3 enzymes sont cibles de régulations allostériques. On a :

Les activateurs : Tout ce qui est signe d'un manque d'énergie, comme l'AMP, l'ADP, le NAD...

Les inhibiteurs : Tout ce qui est signe de satisfaction énergétique comme l'ATP, la GTP, le $FADH_2$, le NADH,H^+, le citrate, l'isocitrate...

Remarque : L'**isocitrate déshydrogénase** est la principale enzyme régulée du CK; c'est une enzyme allostérique. En cas d'inhibition de cette enzyme le citrate est exporté vers le cytoplasme pour donner des **acides gras**.



	Contrôle allostérique	
	Activateurs	Inhibiteurs
Citrate synthase	ADP Calcium	NADH, Citrate SuccinylCoA Acetyl CoA, ATP
Isocitrate déshydrogénase	ADP Calcium	ATP NADH
α-cétoglutarate déshydrogénase	Calcium	NADH, ATP SuccinylCoA

6- La chaîne respiratoire mitochondriale :

6.1- Introduction :

Au cours de la glycolyse, du cycle de Krebs, et de la bêta-oxydation, des électrons sont arrachés et captés par les transporteurs d'électrons : NADH,H^+ et $FADH_2$.

Ils cèdent ces électrons à la chaine respiratoire ou chaine de transport d'électrons qui va les transporter jusqu'à l'oxygène, l'accepteur ultime, ce qui fournit l'énergie nécessaire à la formation d'ATP à partir d'ADP et Pi.

6.2- Définitions :

6.2.1- La phosphorylation oxydative :

C'est le couplage de 2 types de réactions qui se déroulent au niveau de la chaîne respiratoire :

- Des réactions d'oxydo-réduction au cours desquels les électrons des coenzymes réduits sont transportés dans un ordre croissant de potentiels redox vers l'oxygène via la chaîne respiratoire, qui, avec des protons va former de l'eau. C'est la **respiration cellulaire**.
- Une réaction de phosphorylation de l'ADP en ATP en utilisant l'énergie libérée graduellement des réactions du 1er type.

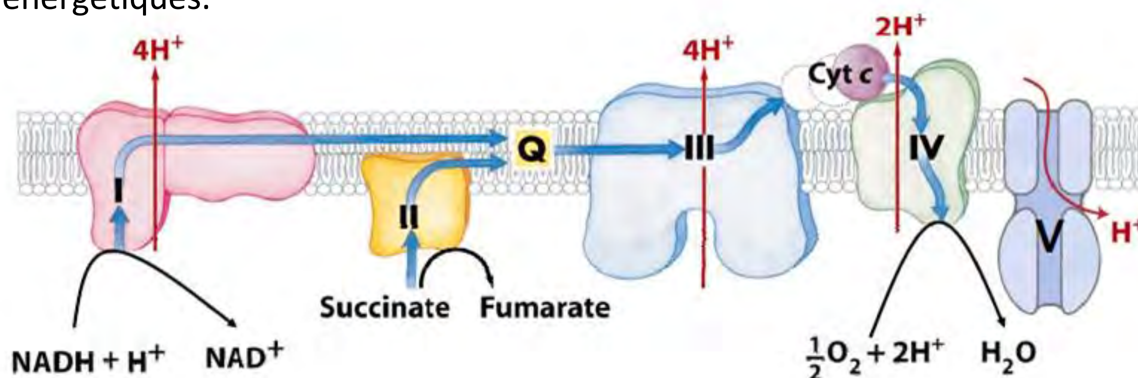
C'est donc l'utilisation de l'énergie libérée au cours du transfert des électrons pour la phosphorylation de l'ADP en ATP.

6.2.2- La chaîne respiratoire mitochondriale :

Ensemble **physique** et **fonctionnel**, localisé dans la membrane interne des mitochondries (au niveau des crêtes).

Physique : 5 complexes.

Fonctionnel : Production de l'ATP et de l'eau à partir des molécules énergétiques.



Elle est composée de 2 sous-ensembles fonctionnels :

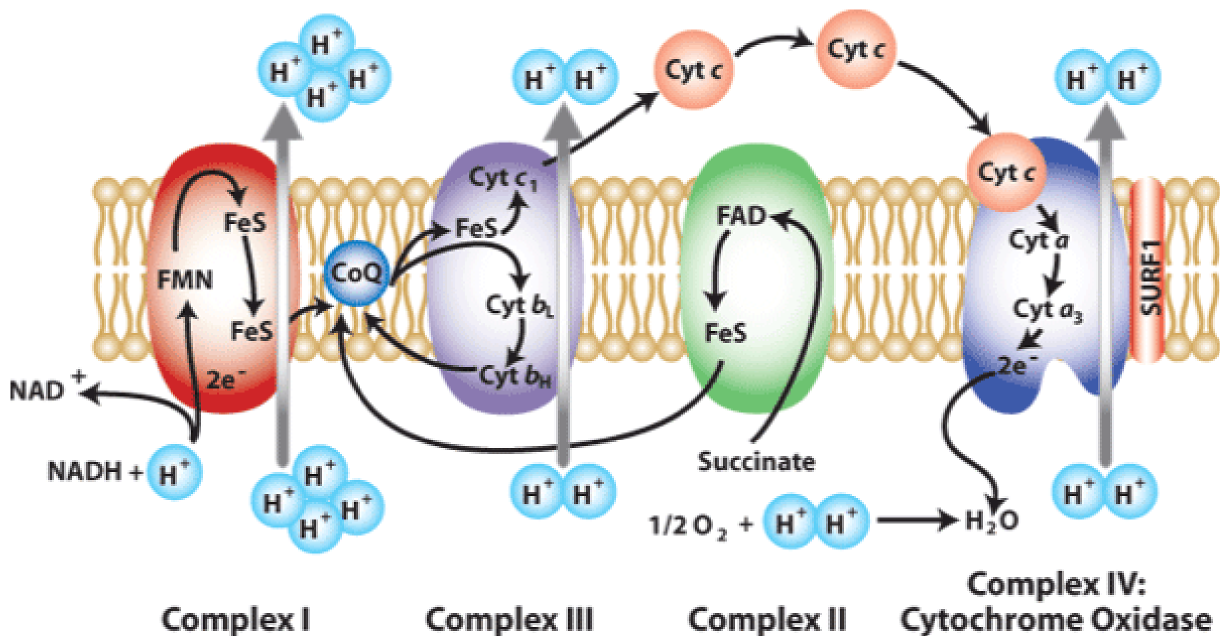
1- La chaîne d'oxydo-réduction : Qui a pour rôle le **transport d'électrons**, et le **pompage de protons**.

- 4 Eléments fixes : Appelés **complexes de Green**, ils sont multiprotéiques, transmembranaires et agissent de façon séquentielle (voir séquence du NADH,H^+ et du $FADH_2$).

- **Complexe I :** NADH coenzyme Q réductase, composé de FMN et plusieurs protéines Fer-soufre. Il fonctionne comme une pompe à protons **(4 H^+)**.
- **Complexe II :** Succinate déshydrogénase (6e réaction du CK) à coenzyme FAD, composé de plusieurs protéines Fer-soufre.
- **Complexe III :** Cytochrome c oxydoréductase, composé de 2 cytochromes b, 1 protéine Fer-soufre et le cytochrome c_1. Il fonctionne également comme une pompe à protons **(4 H^+)**.
- **Complexe IV :** Cytochrome oxydase, composé de cytochromes a/a_3, et 2 ions Cu^{+2}. Il fonctionne également comme une pompe à protons **(2 H^+)**.

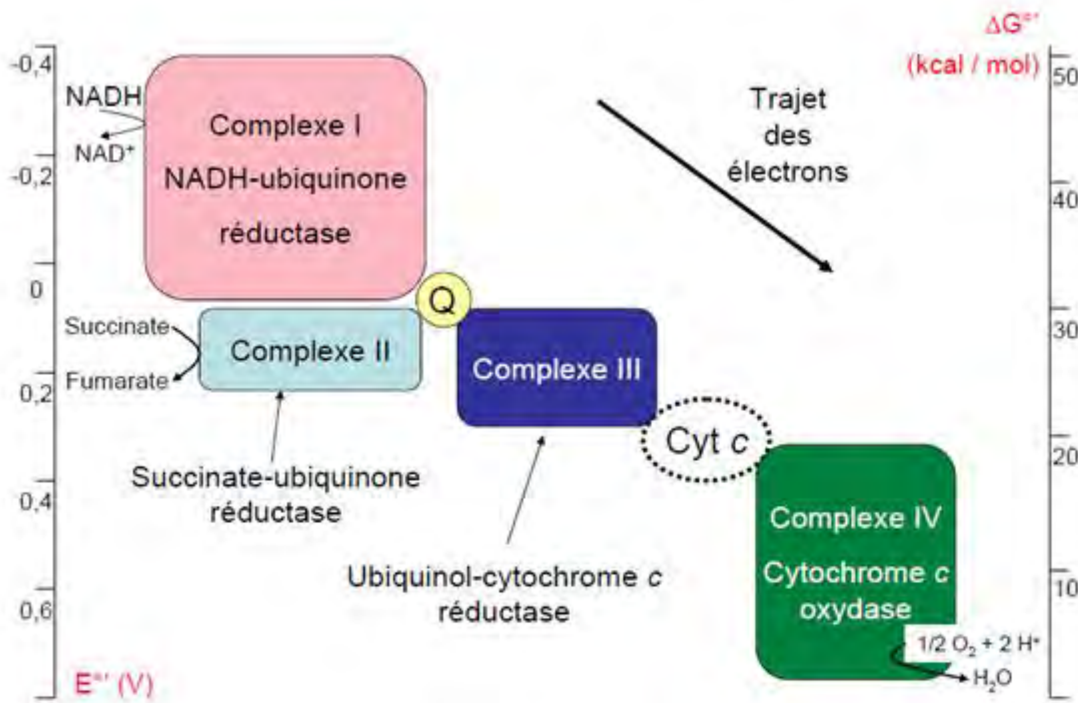
- 2 Eléments mobiles : Ils relient les éléments fixes.

- Ubiquinone (coenzyme Q).
- Cytochrome c.



Mitochondrial Respiratory Chain

Remarque : Chaque complexe de la chaîne d'oxydoréduction est un système redox, c-a-d qu'ils ont une forme réduite et une forme oxydée. Le transfert des électrons sera donc progressif et fragmenté, chaque complexe va recevoir puis donner les électrons, dans un ordre déterminé par leur complexe redox.



2- Le mécanisme de phosphorylation : Qui a pour rôle la **formation ATP**.

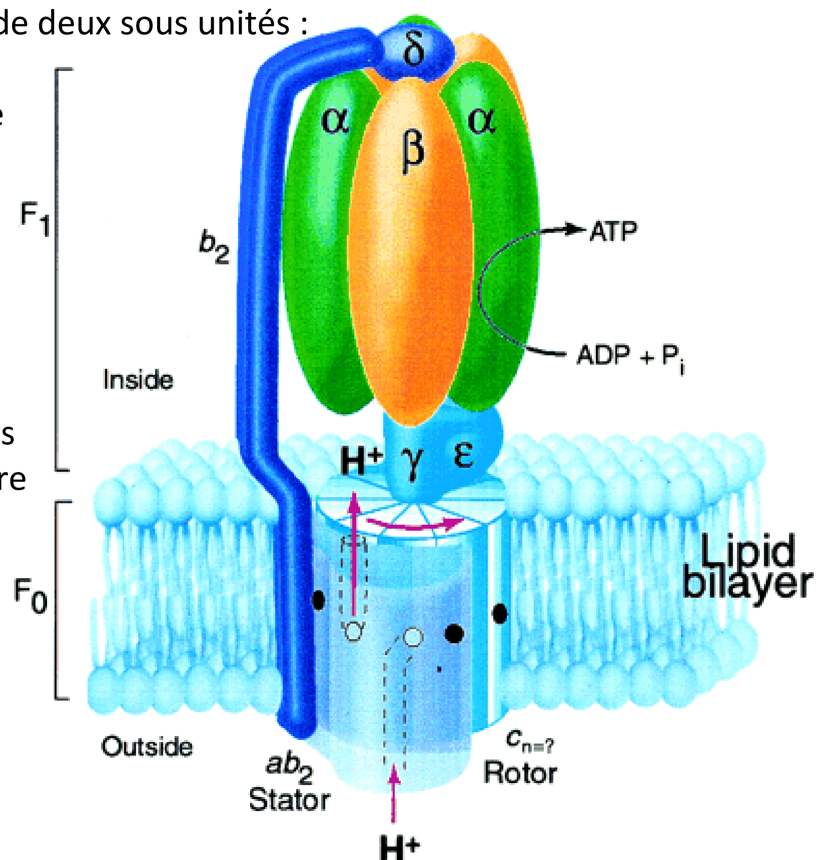
Complexe V : ATP synthase, composé de deux sous unités :

A- Sous unité F_1 :

- Retrouvée dans la membrane interne coté matricielle.
- Constituée de plusieurs sous unités.
- Dotée d'une activité ATPase et ATP synthase.

B- Sous unité F_0 :

- Transmembranaire.
- Constituée de 4 polypeptides distincts qui forment un canal transmembranaire à travers duquel les protons H^+ traversent la membrane (Canal à protons).



6.3- Substrats de la chaîne respiratoire mitochondriale :

Ce sont des coenzymes réduits, source d'électrons et de protons, on distingue :

6.3.1- Le NADH,H^+:

- Quantitativement le plus important.
- Double origine :

Origine mitochondriale : Cycle de Krebs, décarboxylation oxydative du Pyruvate, β oxydation des acides gras.
Origine cytosolique : - Oxydation de divers substrats (PGA..).
- Ne peut traverser la membrane mitochondriale => Navette Malate-Aspartate.

- La séquence des électrons à partir de celui-ci est : Complexe 1 => Ubiquinone => Complexe 3 => Cytochrome C => Complexe 4.

6.3.2- Le $FADH_2$:

- Origine mitochondriale :

- Oxydation du succinate en fumarate (fait partie cycle de Krebs).
- Oxydation du glycérol-3-P en DHAP : Navette Glycérol-3-phosphate.
- Oxydation des acyl-CoA (métabolisme des acides gras).

- La séquence des électrons à partir de celui-ci est : Complexe 2 => Ubiquinone => Complexe 3 => Cytochrome C => Complexe 4.

6.4- Fonctionnement de la chaîne respiratoire :

Le complexe 1 reçoit les électrons du NADH,H^+, il les passent au coenzyme Q via le FMN et les protéines fer-soufre.



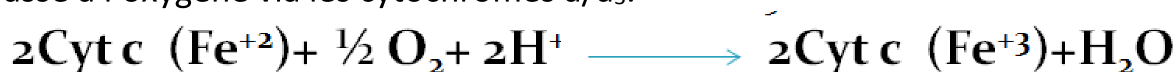
Le flux d'électrons du complexe I vers le coenzyme Q s'accompagne d'un mouvement de 4 protons de la matrice vers l'espace inter-membranaire.

La succinate déshydrogénase reçoit des équivalents réducteurs du $FADH_2$ et les passe au coenzyme Q via les protéines fer-soufre.



Le complexe 3 reçoit les équivalents réducteurs du coenzyme QH_2 et les passe au cytochrome c via les cytochromes b et la protéine Fer-soufre.
Il fonctionne également comme une pompe à protons (4 H^+).

Le complexe 4 reçoit les équivalents réducteurs du cytochrome c et les passe à l'oxygène via les cytochromes a/a_3.



$$2Cyt\ c\ (Fe^{+2}) + \frac{1}{2}\ O_2 + 2H^+ \longrightarrow 2Cyt\ c\ (Fe^{+3}) + H_2O$$

Il fonctionne également comme une pompe à protons (2 H^+).

6.5- Théorie chimio-osmotique :

Le transfert des électrons le long de la chaine respiratoire est accompagné d'un pompage de protons à travers la membrane interne des mitochondries **(Complexes I, III et IV),** ce qui aboutit à un gradient de protons. La matrice devient basique par rapport à l'espace inter-membranaire. Il s'en suit la disparition du gradient de protons par la sous unité F_0 (Ils retournent de l'espace inter-membranaire vers la matrice mitochondriale), couplée à la phosphorylation de l'ADP en ATP par la sous unité F_1.

6.6- Bilan énergétique :

L'oxydation **d'1 NADH,H$^+$** génère un flux de **10 H$^+$** :

- 4 pour Complexe I.
- 4 pour Complexe III.
- 2 pour Complexe IV.

L'oxydation d'**1 FADH2** génère un flux **6 H$^+$** :

- 4 pour Complexe III
- 2 pour Complexe IV

La formation d'1 ATP nécessite un flux de 3 protons, donc :

1 NADH,H$^+$: Génère, 3 ATP.

1 FADH2 : Génère 2 ATP.

Donc, le bilan de l'oxydation complète d'une molécule de glucose est :

Etapes de l'oxydation complète du glucose	ATP / GTP formés	Cofacteurs réduits riches en énergie	ATP formés
Glycolyse	2 ATP 	 2 NADH,H$^+$	2 6
Pyruvate →Acétyl-CoA		2 NADH,H$^+$	6
Cycle du citrate	2 GTP 	 6 NADH,H$^+$ 2 $FADH_2$	2 18 4
Total (1)	36 si les 2 NADH,H$^+$ cytosoliques sont transportés dans les mitochondries par navette Glycérol 3-Ⓟ/dihydroxyacétone 3-Ⓟ		38 (36)

6.7- Inhibiteurs et agents découplants :

6.7.1- Les inhibiteurs de transfert d'électrons :

Les inhibiteurs permettent d'interrompre la chaîne de transfert des électrons en un point donné **(Ils sont donc spécifiques).** Les conséquences dépendent de l'inhibiteur utilisé, mais il y aura toujours diminution de la consommation d'O_2 de la mitochondrie (voir arrêt), et inhibition du cycle de Krebs.

Complexe I : Roténone, Amytal…
Complexe III : Antimycine A.
Complexe IV : Cyanure, monoxyde de carbone (CO). Le cyanure bloque le transfert d'électrons au niveau du complexe IV par combinaison avec le fer ferrique Fe^{3+}.

Remarque : Les inhibiteurs du complexe 1 ne bloquent pas totalement la chaîne respiratoire, vu que le complexe 2 peut toujours fonctionner et oxyder le $FADH_2$! Pour les autres, ce sera un arrêt total.

6.7.2- Les inhibiteurs de l'ATP synthase :

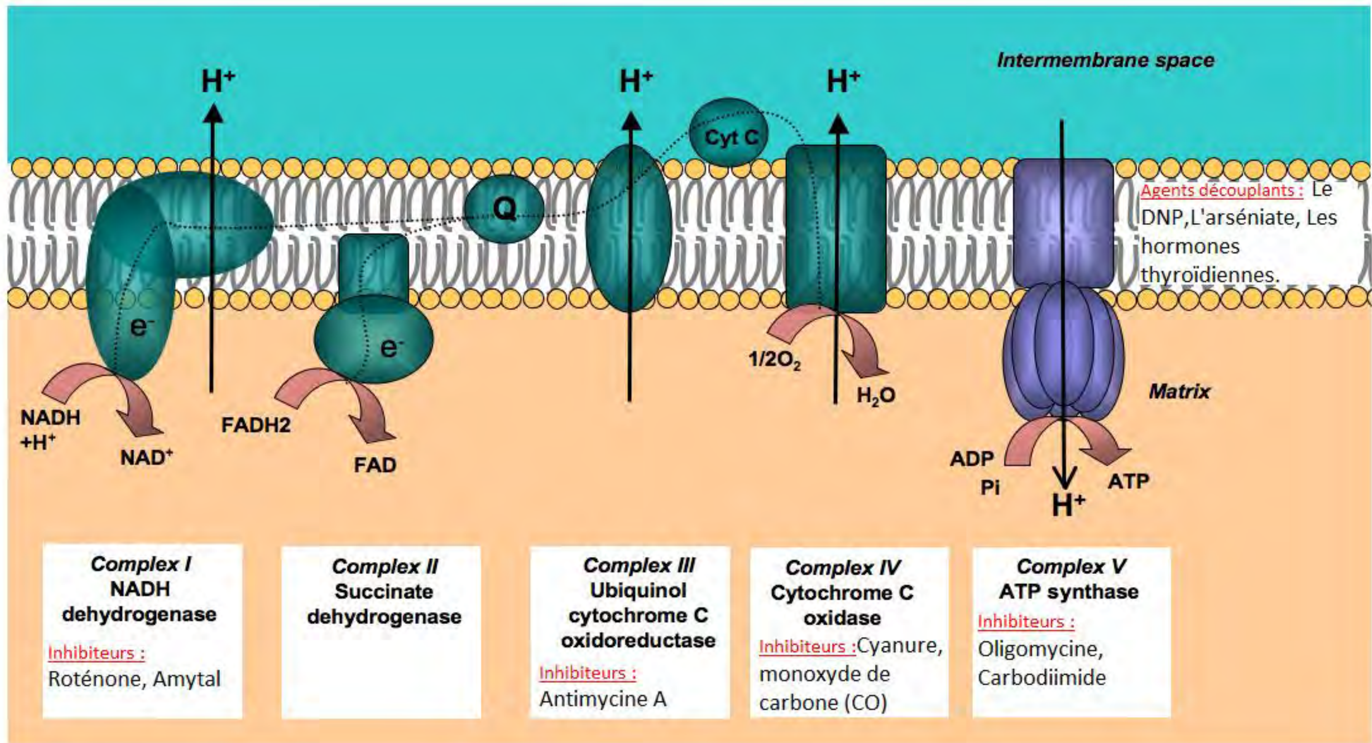
Oligomycine: Inhibe F_1.
Carbodiimide: Bloque le flux à travers F_0.

6.7.3- Les agents découplants :

Il y a découplage entre le transport des électrons à travers la chaîne respiratoire et la phosphorylation de l'ADP en ATP. Ils agissent en :

- Ramenant les H+ de l'espace inter-membranaire à la matrice sans passage par le complexe V (l'ATP synthase), il n'y aura donc pas synthèse d'ATP.
- Le transport d'électrons à travers la chaîne respiratoire n'est pas touché, elle continuera donc de fonctionner.

Exemple d'agents découplant : - Le Dinitrophénol (DNP).
- L'arséniate.
- Les hormones thyroïdiennes.



6.8- Un mot sur les gènes portés par l'ADN mitochondrial :

Il faut savoir que l'ADC mitochondriale est circulaire, toujours d'origine maternelle. Celui-ci code pour de nombreuses protéines, à leur tête les 5 complexes de la chaîne respiratoire. Vu leur importance vis-à-vis des cellules, on retrouve les mêmes gènes codants pour ces complexes dans l'ADN nucléaire, en plus d'être en plusieurs exemplaires dans les 2 ADN.

	Gènes	Mitochond.	Nucléaires
Complexe I	NADH-CoQ réductase	7	32
Complexe II	Succinate CoQ réductase	0	5
Complexe III	Ubiquinone cyt. C réductase	1	11
Complexe IV	Cytochrome C oxydase	3	10
Complexe V	ATPase	2	12

7- La voie des pentoses phosphates ou voie de WARBURG-DICKENS-HORECKER :

7.1- Introduction et définition :

A côté de la voie principale du catabolisme du glucose, la glycolyse, qui a pour but la production d'énergie sous forme d'ATP, on connaît aujourd'hui un second mode de dégradation du glucose mais avec une finalité plus anabolique que catabolique : c'est la voie des pentoses phosphates, shunt des pentoses, voie des hexoses monophosphates, ou voie du 6-phosphogluconate. Elle est étroitement imbriquée avec la glycolyse.

C'est une voie **oxydative et non énergétique** (ne produit pas d'ATP), **ubiquitaire** (se déroule dans toutes les cellules eucaryotes à des degrés divers, et la quasi-totalité des bactéries). Elle se fait aussi bien en **aérobiose qu'en anaérobiose**, dans le **cytoplasme,** en présence de **NADP$^+$**. Elle utilise comme substrat le glucose-6-phosphate.

7.2- 2. Importance biologique :

Elle a pour but de produire :

- Du **NADPH,H$^+$,** coenzyme réduit nécessaire :

- Aux réactions de biosynthèse réductrices comme la synthèse des acides gras, du cholestérol et des hormones stéroïdes.
- Aux réactions de réduction**,** comme la réduction du glutathion (tripeptide, antioxydant majeur des cellules sous sa forme réduite).
- A la protection des membranes cellulaires.

- Ses intermédiaires métaboliques et produits sont à la base d'importants métabolites :

- **Le Ribose 5 phosphate :** Précurseur essentiel pour la synthèse des nucléotides des acides nucléiques (ARN, ADN...).
- **L'Erythrose-4-phosphate :** Précurseur des acides aminés aromatiques.

Remarque : le NAD**P**H, H$^+$ n'est pas un donneur d'électrons pour la synthèse d'ATP, à ne pas confondre avec le NADH, H$^+$.

Remarque : Son degré d'activité est différent d'un tissu à l'autre en fonction des besoins en NADPH,H+ ou en ribose. On la trouve donc très active dans :

- Le foie (synthèse des acides gras, cholestérol, réactions d'hydroxylations).
- Le tissu adipeux (synthèse des acides gras).
- Les glandes mammaires au cours de la lactation (synthèse des acides gras).
- Les tissus endocriniens stéroïdogènes : corticosurrénales, testicules, ovaires et placenta (synthèse des hormones stéroïdiennes)
- Les globules rouges (réduction du glutathion qui leurs est essentiel pour les protéger de l'oxydation lors du transport de l'oxygène, en plus de garder l'Hb à l'état ferreux.).

Alors qu'elle est très faible dans le muscle où les synthèses réductrices sont rares et le glucose est réservé à la production d'énergie.

7.3- Vue d'ensemble :

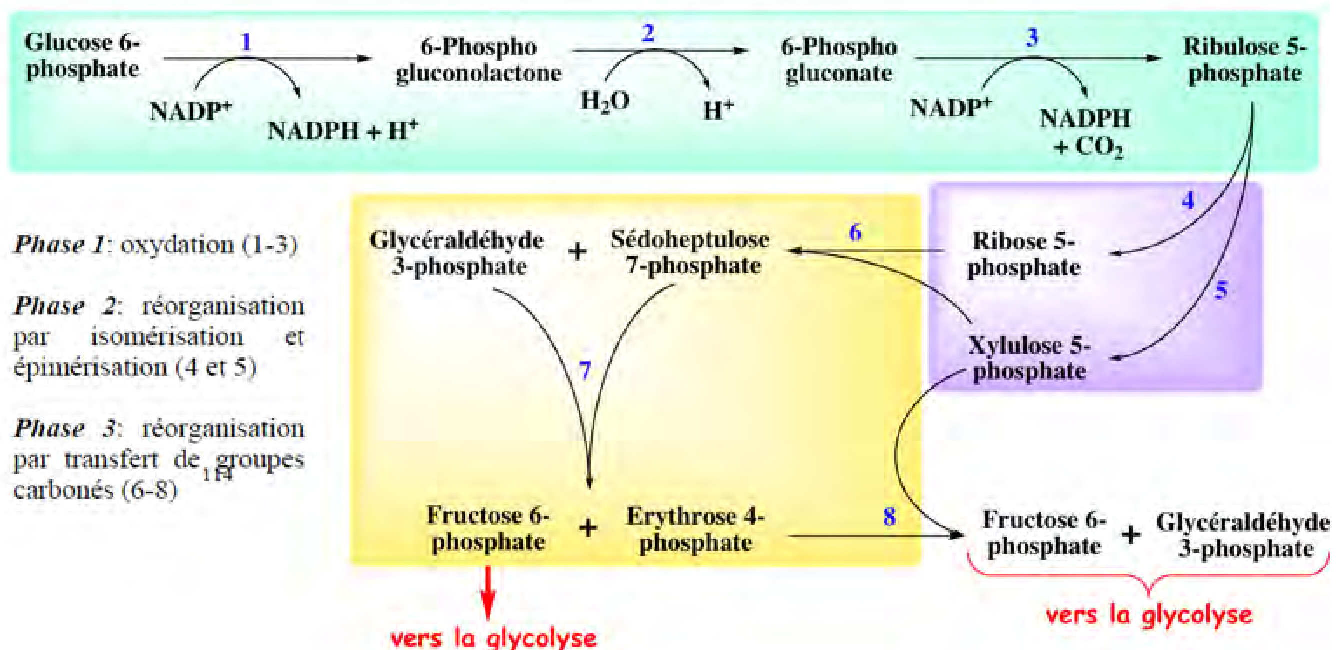
La voie des pentoses phosphate comprend 2 phases divisées en 3 branches :

- **Une phase oxydative :** Irréversible, contient la **branche oxydative**. Il y aura oxydation du Glucose-6-phosphate pour produire :

- Deux molécules de **NADPH,H+**.
- Un **Ribulose-5-phosphate**, premier pentose phosphate de la voie.

- **Une phase non oxydative :** Réversible, couplée à la glycolyse. Elle se divise en 2 branches :

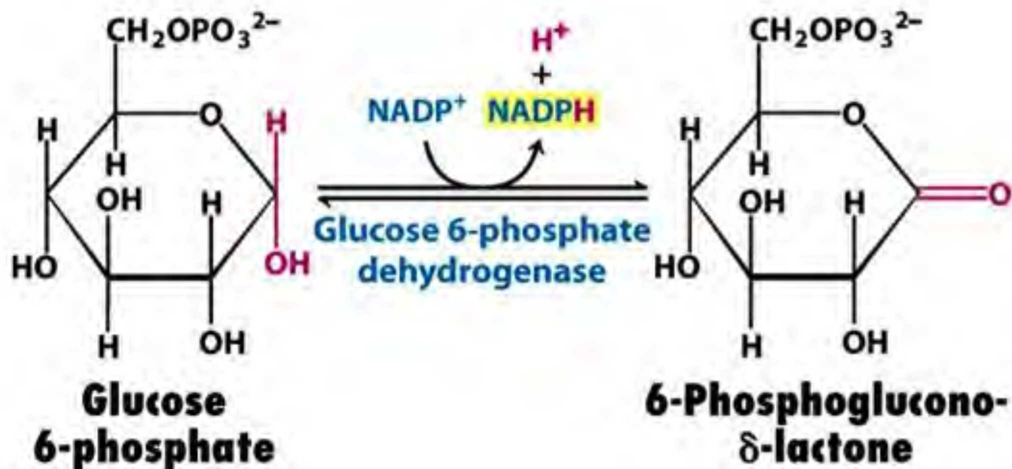
Branche 2 : Etapes d'isomérisations et d'épimérisations des pentoses phosphates. Elle produit le ribose-5-phosphate.
Branche 3 : Etape de réorganisation des pentoses en hexoses par transfert de groupes carbonés.



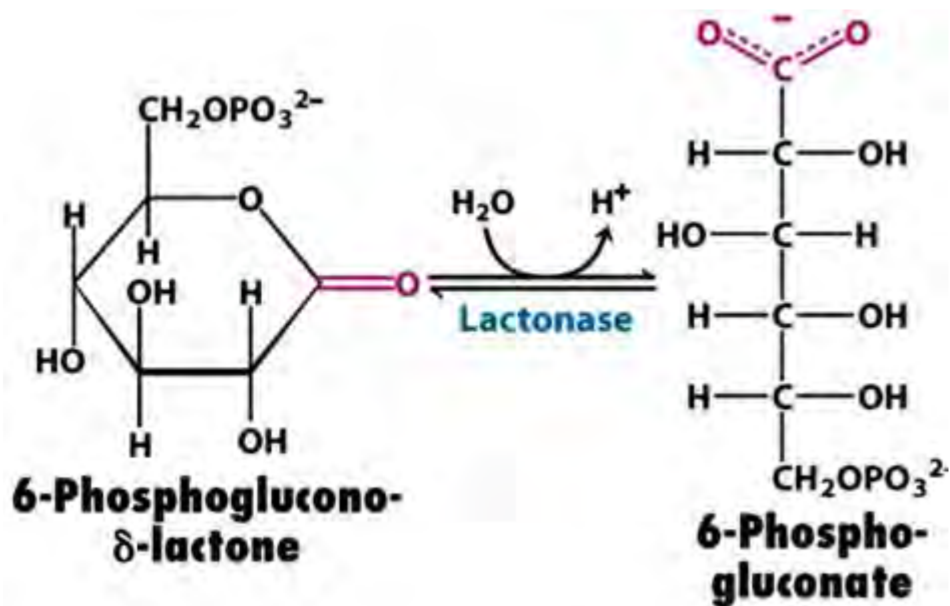
7.4- Les étapes de la voie des pentoses phosphates :

7.4.1- La phase oxydative :

1- Oxydation du glucose-6-phosphate

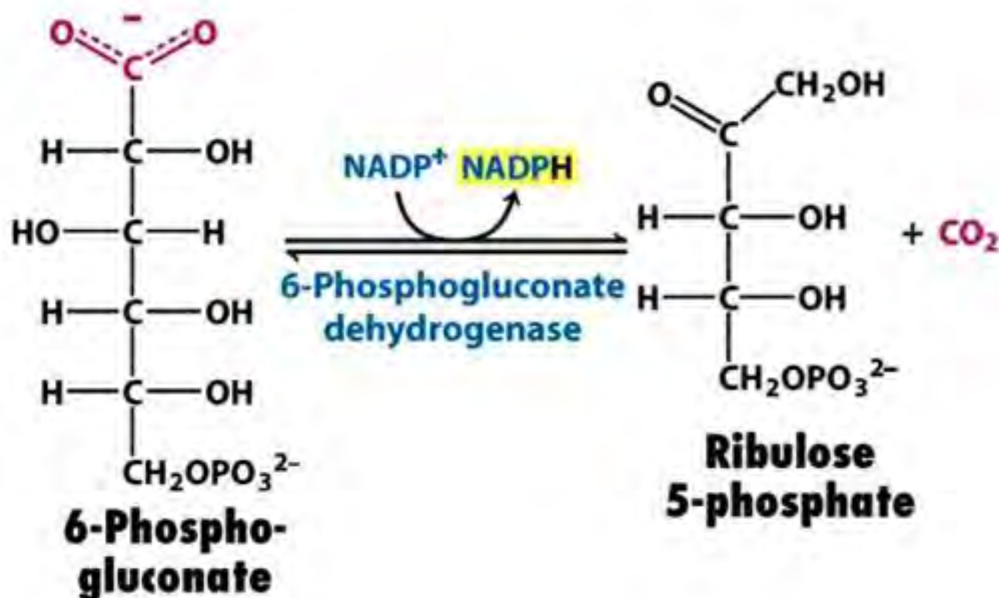


- 1ere réaction d'oxydoréduction, accompagnée d'une déshydrogénation du glucose 6 phosphate au niveau du C1.
- Catalysée par la **glucose-6-phosphate déshydrogénase** qui est extrêmement spécifique du $NADP^+$.
- Production d'**1 NADPH, H^+**.
- **Irréversible**, limitante : c'est une étape majeure de la régulation de la voie.
- Le déficit en **glucose-6-phosphate déshydrogénase** aboutit à une sensibilité accrue au stress oxydatif et à une maladie génétique appelée **favisme** (vient des fèves (riche en peroxydes, des oxydants)). Avec anémie hémolytique (lyse des globules rouges).



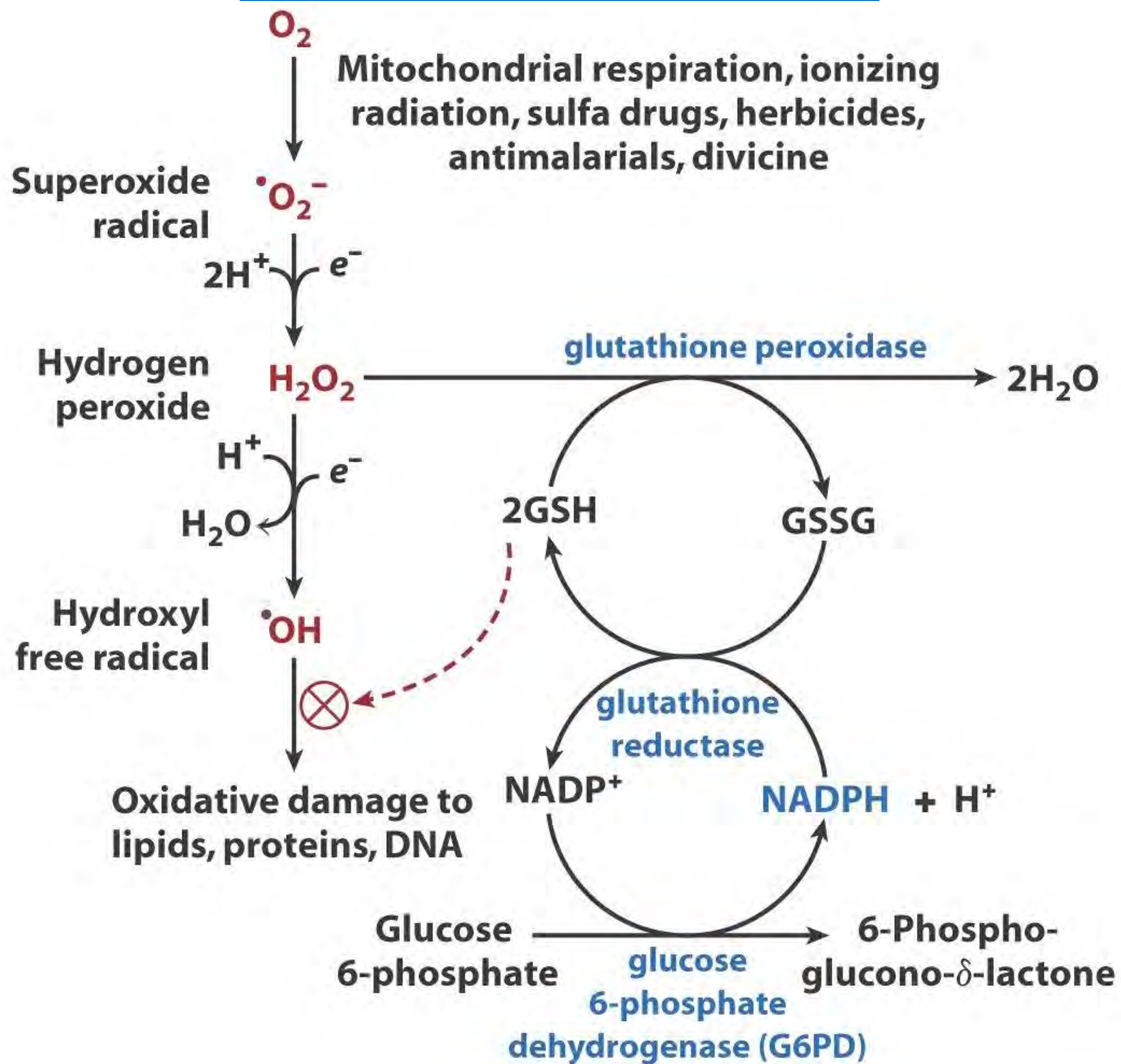
- Hydrolyse du 6-phospho-glucono-γ-lactone au niveau d'une liaison ester intramoléculaire.
-Catalysée par une lactonase spécifique.

2- Décarboxylation oxydative du 6-Phospho-gluconate

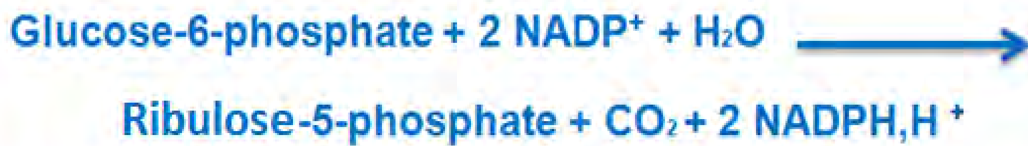


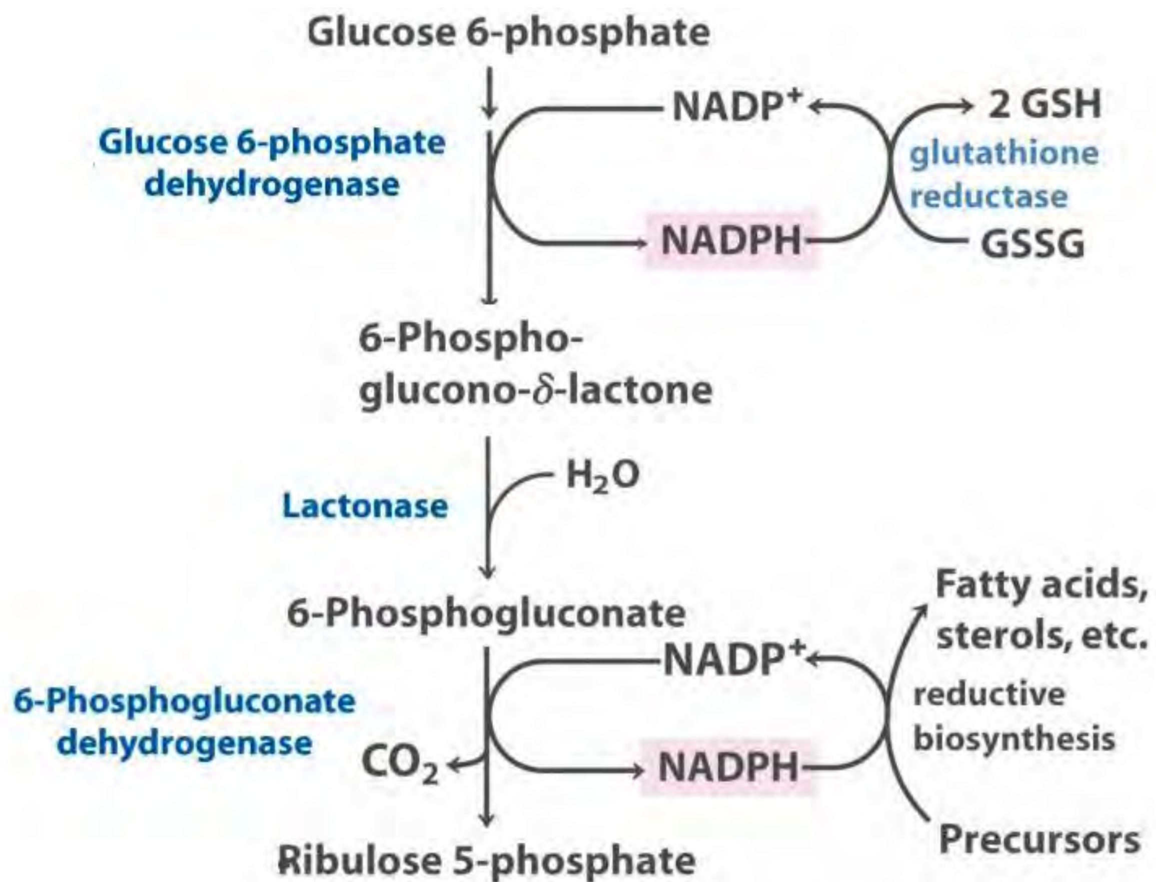
- 2eme réaction d'oxydoréduction, accompagnée d'une décarboxylation.
- Formation du **ribulose-5-phosphate** avec libération d'1 CO_2.
- Catalysée par la **6-phosphogluconate déshydrogénase**.
- Production d'**1 NADPH,H$^+$**.

Importance et régénération du glutathion :



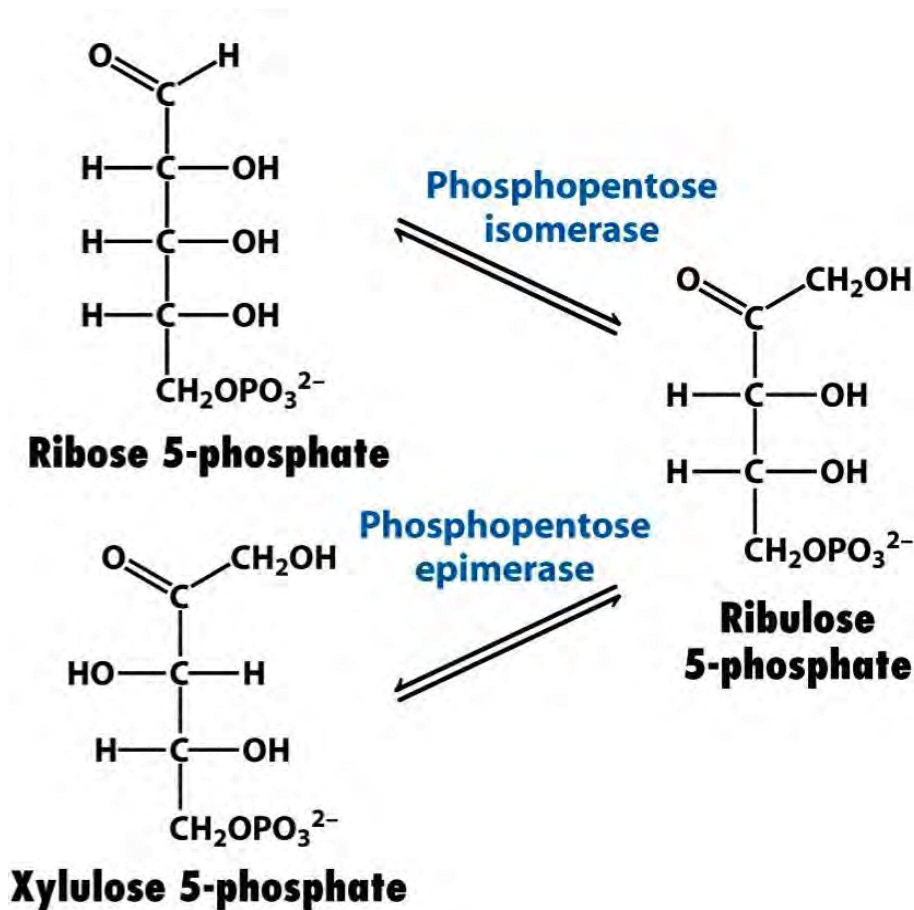
7.4.2- Bilan de la phase oxydative :





7.4.3- La phase non-oxydative :

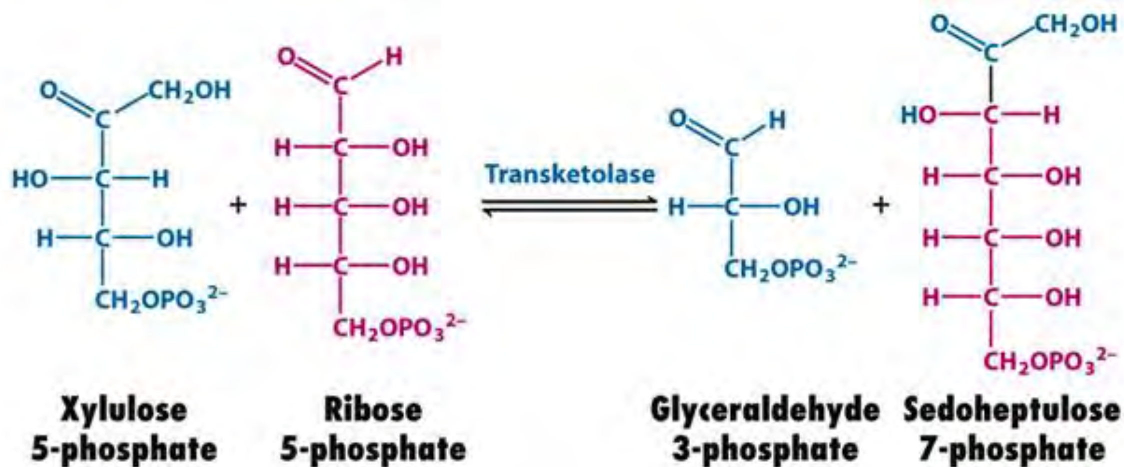
1) **Branche 1 :** Isomérisation et épimérisation du ribulose-5Phosphate.



Le ribulose-5-phosphate peut servir de substrat à 2 enzymes :
- Une **phosphopentose epimérase** qui modifie la configuration de la molécule autour du carbone 3 pour donner le xylulose-5-phosphate.
- Une **phosphopentose isomérase** qui donne par isomérisation le **ribose-5-phosphate**. Cette réaction est similaire aux isomérisations de la glycolyse (Glucose-6-phosphate => fructose-6-phosphate, ou le DHAP => GAP).

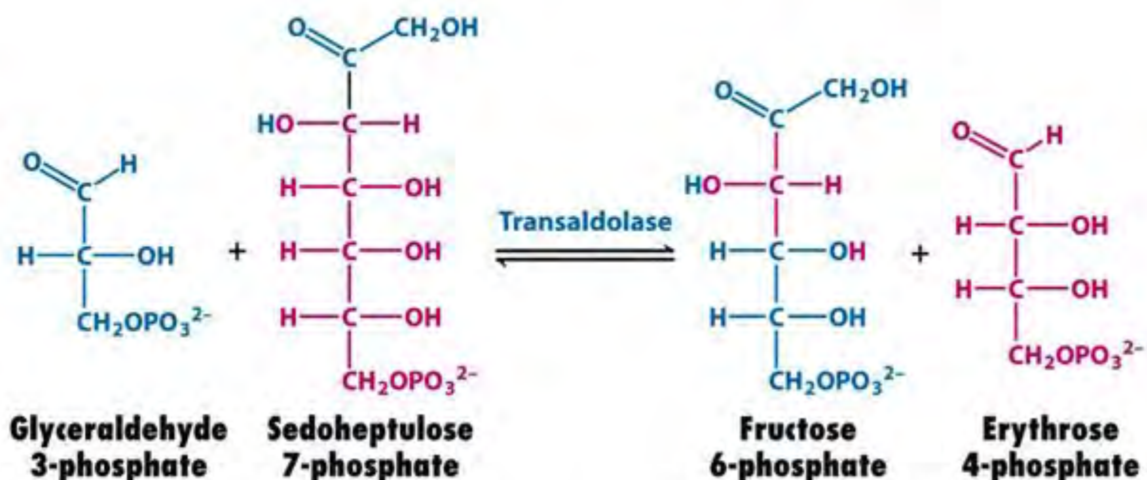
2) Branche 2 :

Première transcétolisation(5 + 5) →(7 + 3)



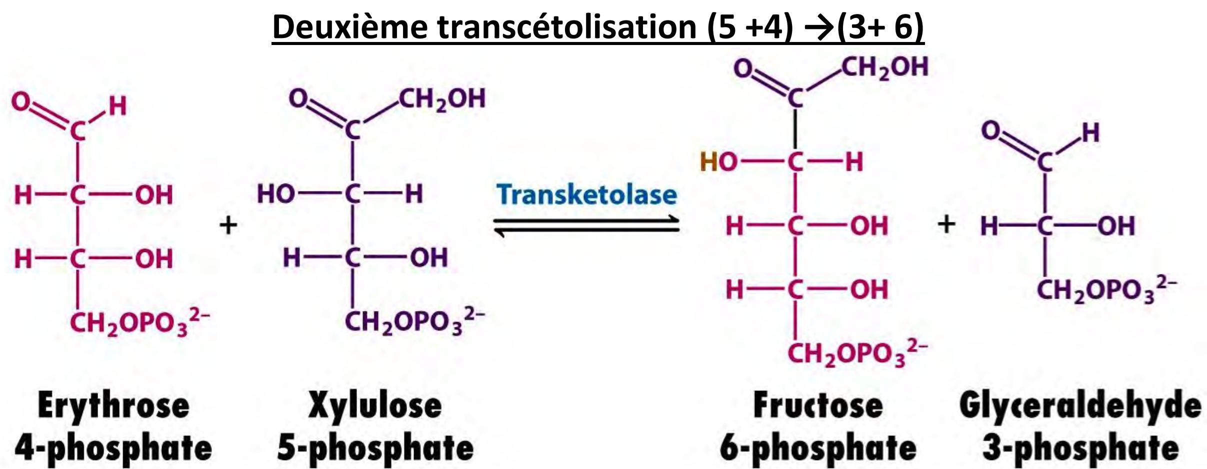
Transcétolase : transfère une unité di-carbonée (2C), d'un donneur : cétose phosphate (ici le Xylulose 5-phosphate) sur un accepteur : aldose (ici le Ribose 5-phosphate).

Transaldolisation (7 + 3) →(6 + 4)



Transaldolase : Transfère une unité tri-carbonée (3C), d'un donneur : cétose phosphate (ici le Sedoheptulose 7-phosphate) sur un accepteur : aldose (ici le Glycealdéhyde3-phosphate).

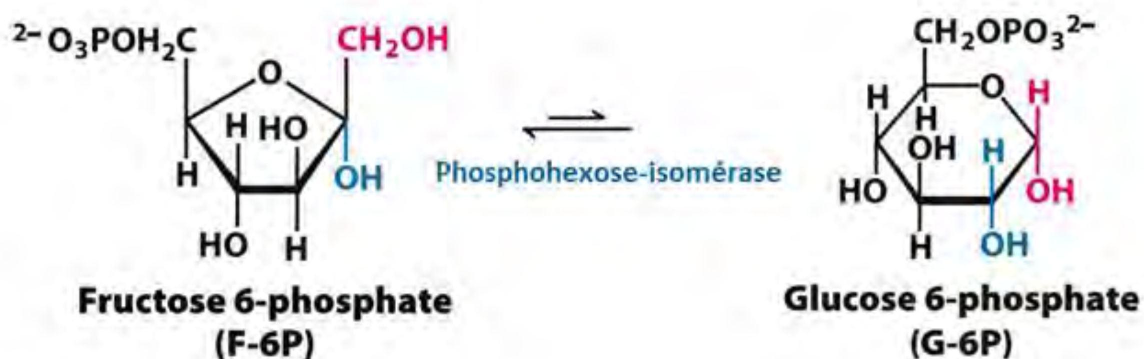
Deuxième transcétolisation (5 +4) →(3+ 6)

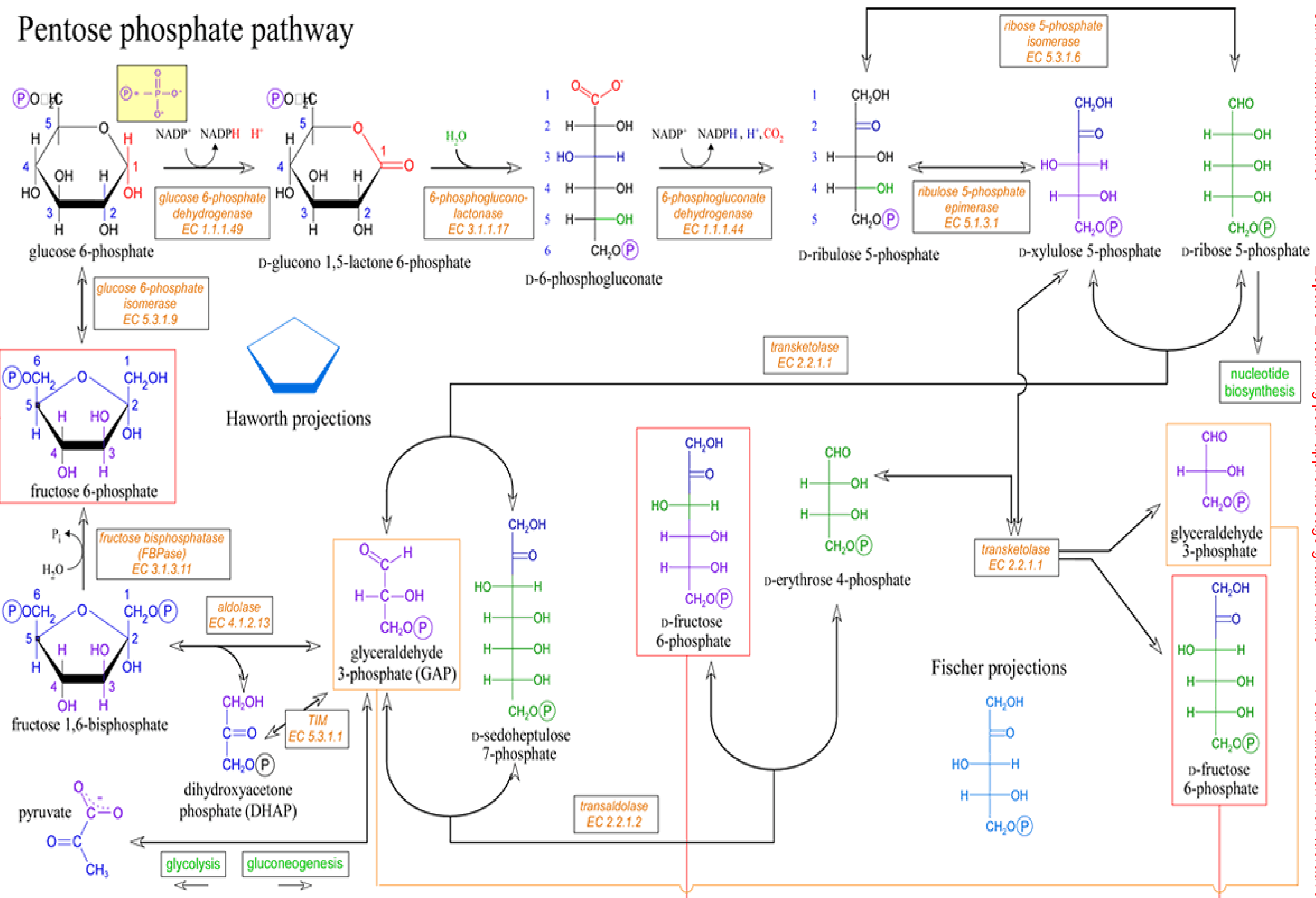


Transfère une unité bicarbonée du Xylulose 5-phosphate sur un Erythrose 4-phosphate.

Remarque : Les transcétolases utilisent comme coenzyme la TPP.

Isomérisation des hexoses phosphate





Pentose phosphate pathway
glucose 6-phosphate
NADP+ NADPH H+
glucose 6-phosphate dehydrogenase EC 1.1.1.49
D-glucono 1,5-lactone 6-phosphate
H2O
6-phosphoglucono-lactonase EC 3.1.1.17
D-6-phosphogluconate
NADP+ NADPH, H+, CO2
6-phosphogluconate dehydrogenase EC 1.1.1.44
D-ribulose 5-phosphate
ribulose 5-phosphate epimerase EC 5.1.3.1
D-xylulose 5-phosphate
ribose 5-phosphate isomerase EC 5.3.1.6
D-ribose 5-phosphate
nucleotide biosynthesis
glucose 6-phosphate isomerase EC 5.3.1.9
Haworth projections
transketolase EC 2.2.1.1
fructose 6-phosphate
fructose bisphosphatase (FBPase) EC 3.1.3.11
Pi
H2O
fructose 1,6-bisphosphate
aldolase EC 4.1.2.13
glyceraldehyde 3-phosphate (GAP)
D-sedoheptulose 7-phosphate
D-fructose 6-phosphate
D-erythrose 4-phosphate
transketolase EC 2.2.1.1
glyceraldehyde 3-phosphate
D-fructose 6-phosphate
Fischer projections
TIM EC 5.3.1.1
dihydroxyacetone phosphate (DHAP)
pyruvate
transaldolase EC 2.2.1.2
glycolysis
gluconeogenesis

7.5- Bilan :

Phase oxydative :


3 Glucose 6-P + 6 NADP + 3 H_2O → 3 Ribulose 5-P + 6 NADPH,H^+ + 3 CO_2

Phase non oxydative :


2 xylulose 5-P + ribose 5-P → 2 fructose 6-P + glycéraldéhyde 3-P

Bilan de la voie :

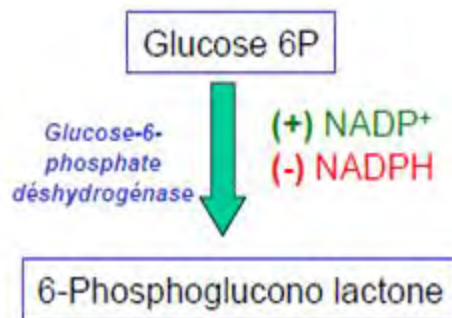

3 G6P + 6 $NADP^+$ + 3 H_2O ⟶ 2 F6P + G3P + 3 CO_2 + 6 NADPH,H^+

7.6- Régulation :

Seule la partie oxydative de la voie des pentoses est régulée, plus précisément, la 1ere réaction (la seule irréversible) de cette phase catalysée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase, elle contrôle donc le flux dans la voie.

La vitesse de la voie oxydative dépend de la quantité de NADP+ dans le cytoplasme (disponibilité du substrat) :

- Activée par une accumulation de $NADP^+$ (grande quantité du substrat).
- Inhibée par une accumulation de NADPH,H^+ via une **inhibition compétitive** (compétition avec le $NADP^+$ pour se lier au site actif).
- L'insuline stimule la G6PD pour reconstituer le stock de NADPH,H^+.



Remarque : Les étapes de la phase non-oxydative sont toutes réversibles, donc la direction des réactions dans cette branche dépend de la disponibilité des substrats.

7.7- Exemples de régulations :

7.7.1- Mode 1 :

La cellule a besoin de ribose-5-phosphate plus qu’elle n’a besoin de NADPH,H^+, c'est le cas des cellules en division rapide (synthèse d'ADN). Dans ce cas, la phase oxydative est inhibée et la phase non oxydative est inversée (synthèse de ribose à partir du fructose + glycéraldéhyde).

7.7.2- Mode 2 :

La cellule a besoin de NADH,H^+ plus qu'elle n'a besoin de ribose-5-phosphate, c'est le cas des adipocytes. Dans ce cas, les phases oxydative et non-oxydative sont activées, la 2eme partie de la glycolyse est inhibée, car le F6P et le GAP produits en fin de voie non oxydative sont réinjectés dans la néoglucogenèse pour la formation du glucose-6-phosphate qui entrera à son tour dans la phase oxydative.

7.7.3- Mode 3 :

Les besoins en ribose et en NADPH,H^+ sont équilibrés. Il y aura activation de la phase oxydative et inversion de la dernière branche de la phase non-oxydative (synthèse de ribose à partir du fructose + glycéraldéhyde), avec inhibition de la 1ere partie de la glycolyse (besoin du glucose-6-phosphate pour la synthèse du NADPH,H^+).

7.7.4- Mode 4 :

La cellule a besoin de NADPH,H^+ et d'ATP. Il y aura activation de la phase oxydative et de la glycolyse, tandis que la phase non-oxydative fonctionnera normalement, mais le F6P et le GAP entreront dans la glycolyse.

8- La néoglucogenèse :

8.1- Introduction et définition :

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin, la cornée de l'œil, et les muscles en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. Seul le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du glycogène (qui ne couvre que les besoins d'un jour en l'absence d'alimentation glucidique) et par la néoglucogenèse, qui participe activement au maintien de la concentration du glucose sanguin pour satisfaire les exigences énergétiques de l'organisme.

Elle est définie comme étant la synthèse de **glucose** à partir de **molécules non glucidiques**. Ces précurseurs sont :

- Le pyruvate.
- Le lactate.
- Le glycérol.
- Les acides aminés glucoformateurs, principalement l'**Alanine**.

La majeure partie du glucose néoformé (90 %) est synthétisée dans le **foie** et les 10 % restants dans les **reins**, qui jouent ainsi un rôle mineur sauf dans le cas de jeûne prolongé où leur contribution devient très importante. La néoglucogenèse est activée dans le cas du jeûne, dans le diabète, ou d'un exercice physique (Cycle de Cori).

8.2- Vu d'ensemble :

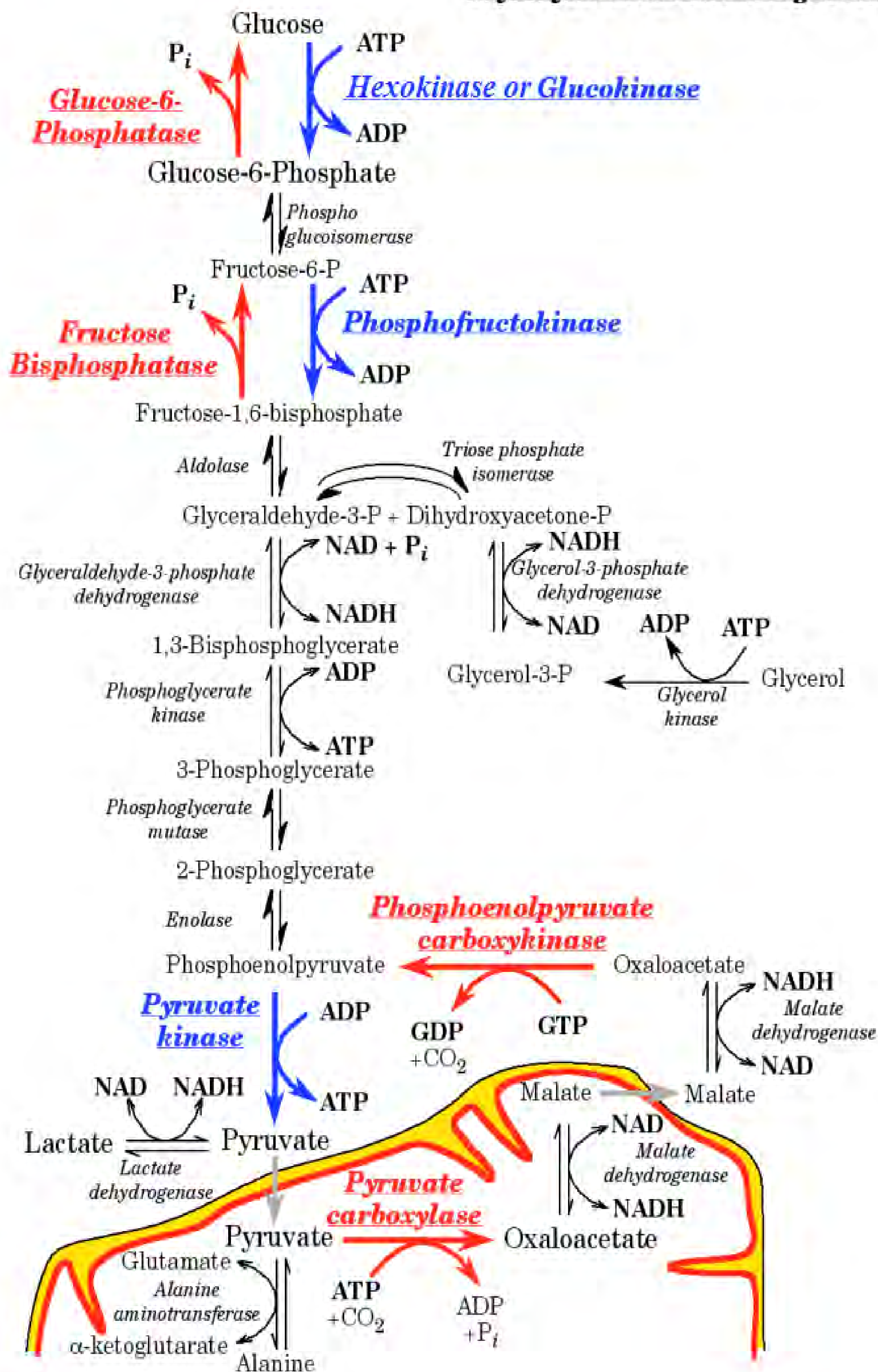
Il faut savoir que la néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse, malgré le fait qu'elles partagent de nombreuses réactions en commun (7, ce sont les réactions réversibles de la glycolyse mais utilisées en sens inverse), trois réactions de la glycolyse sont irréversibles et se situent au niveau des sites de contrôle :

- Glucose + ATP → glucose 6-P + ADP (Glucokinase/Hexokinase).
- Fructose 6-P + ATP → Fructose-1,6-biP + ADP (PFK 1).
- PEP + ADP → Pyruvate + ATP (Pyruvate kinase).

Pour contourner ces 3 difficultés, la cellule fait appel à **4 réactions spécifiques de la néoglucogenèse**, thermodynamiquement plus favorables.

La néoglucogenèse est donc composée de 11 réactions, dont 8 sont réversibles. Toutes les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques sauf :

- **La pyruvate carboxylase** et la **Malate déshydrogénase mitochondriale** qui sont mitochondriaux.
- **La glucose-6-phosphatase** qui est présente dans le réticulum endoplasmique.



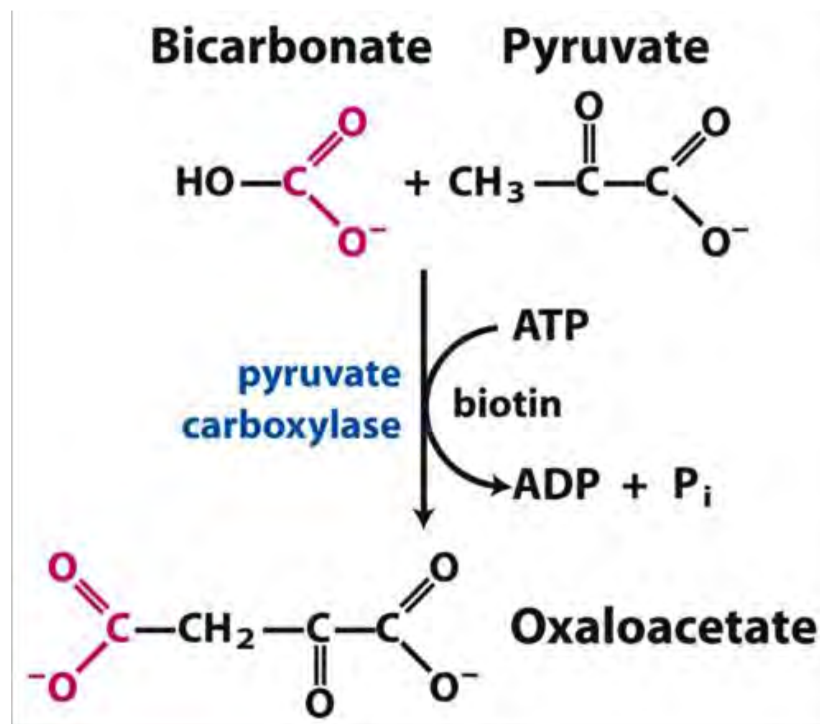
8.3- Étapes de la Néoglucogenèse :

8.3.1- Formation du PEP à partir du Pyruvate :

La formation du PEP à partir du pyruvate, l'inverse de la réaction de la pyruvate kinase est une réaction endergonique. Elle nécessite par conséquent un apport d'énergie.

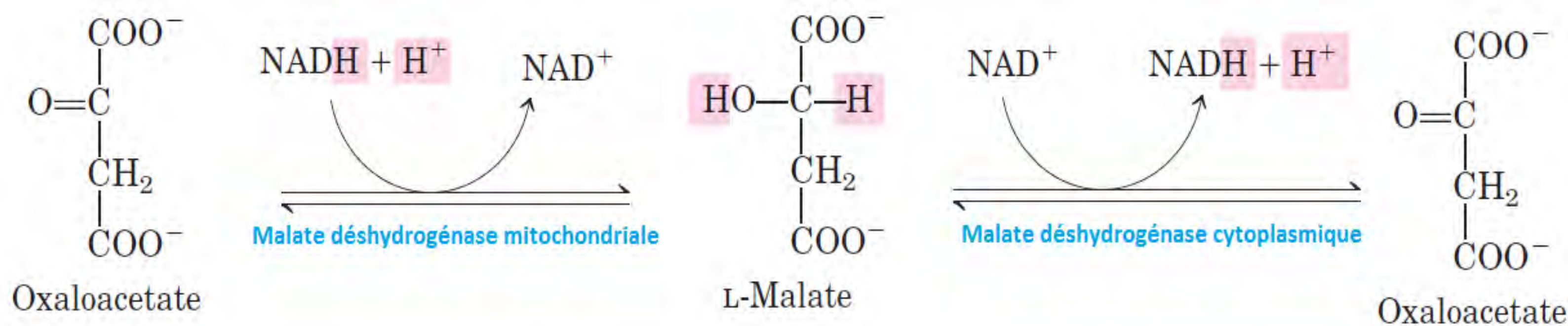
Elle se déroule en 4 temps:

- Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate : Elle est catalysée par la **pyruvate carboxylase**, à coenzyme Biotine avec consommation d'ATP.

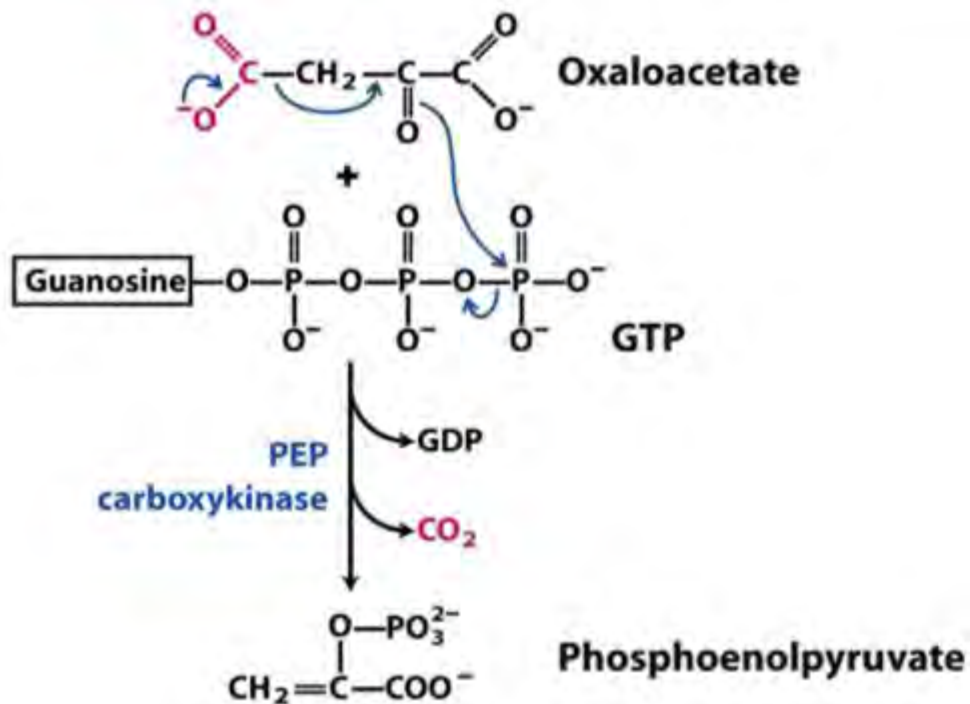


- Réduction de l'oxaloacétate en malate : Catalysée par la **Malate déshydrogénase mitochondriale** à coenzyme NAD^+. Le Malate est ensuite transporté de la mitochondrie vers le cytosol.

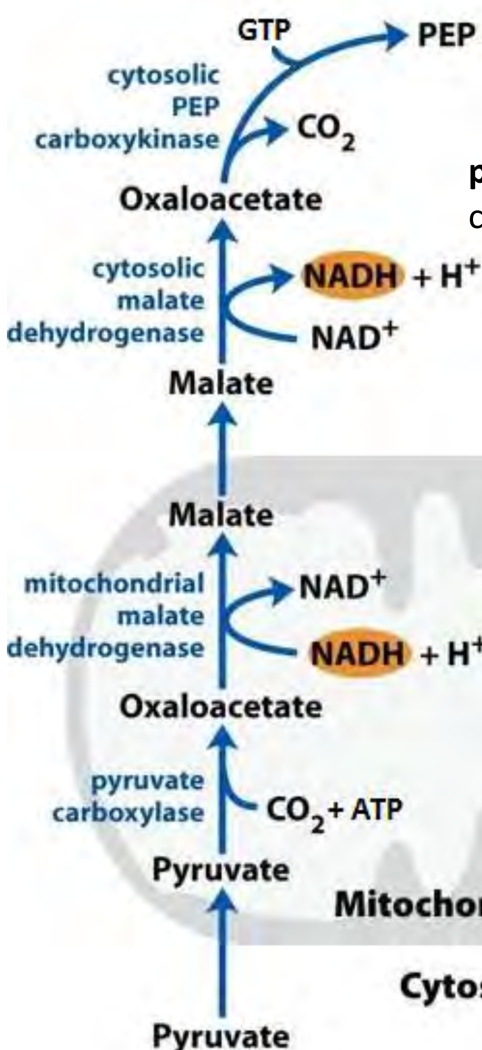
- Oxydation du malate en oxaloacétate : Catalysée par la **Malate déshydrogénase cytosolique** à coenzyme NAD^+



- Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate : en PEP par la **Phosphoénolpyruvate carboxykinase**, enzyme spécifique de la néoglucogenèse, avec consommation d'un GTP.



8.3.2- Bilan de la 1er réaction :

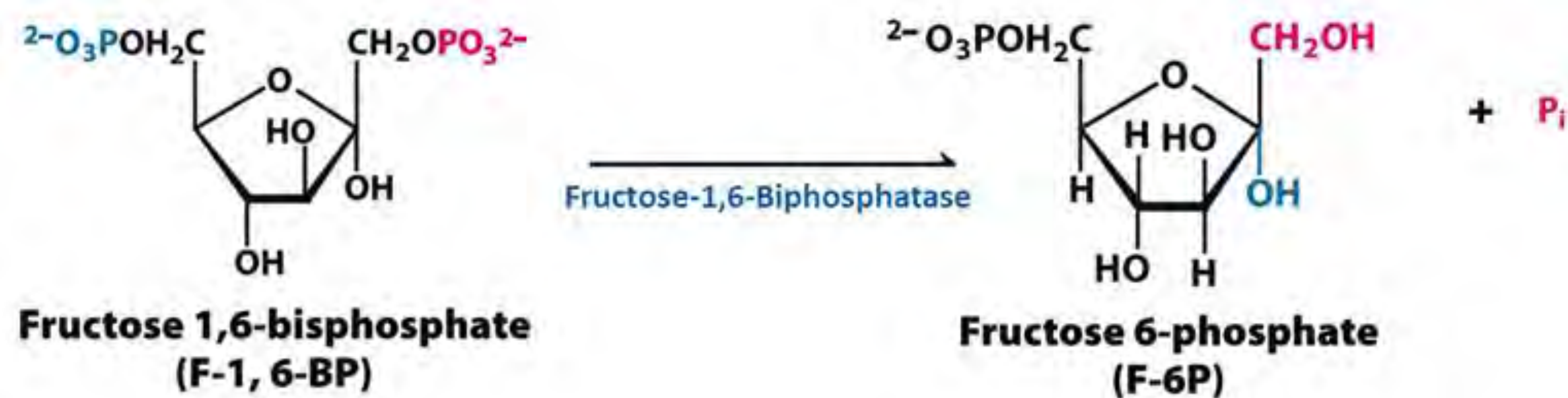


Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate par la **pyruvate carboxylase** à coenzyme biotine avec consommation d'1 ATP. Puis transport de l'oxaloacétate par réduction réversible en malate par les **malates déshydrogénases** avec du NAD^+/NADH, H^+. Et enfin, décarboxylation et phosphorylation de l'oxaloacétate dans le cytosol en PEP grâce à la **PEP carboxykinase** (PEPCK), nécessite 1 GTP.



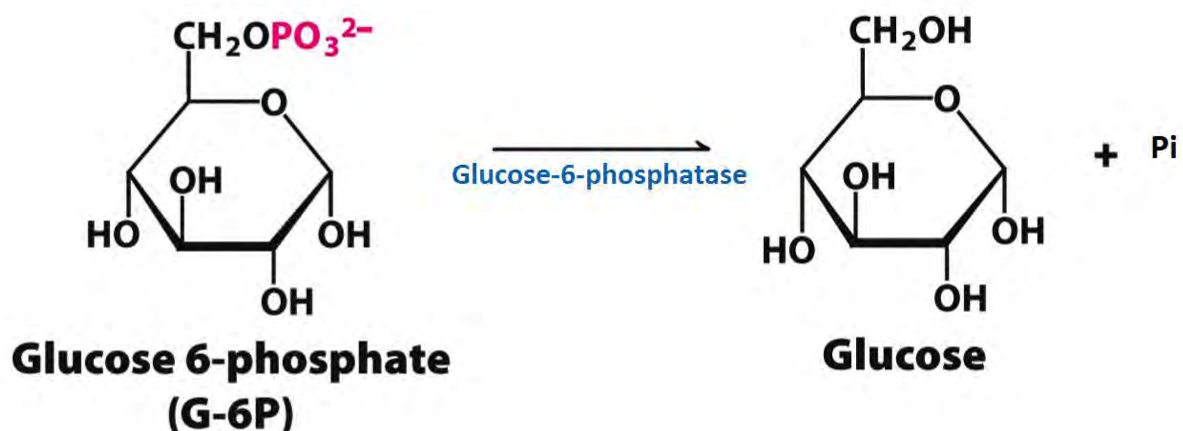
8.2.3- Formation du F-6-P à partir du F-1,6-BiP :

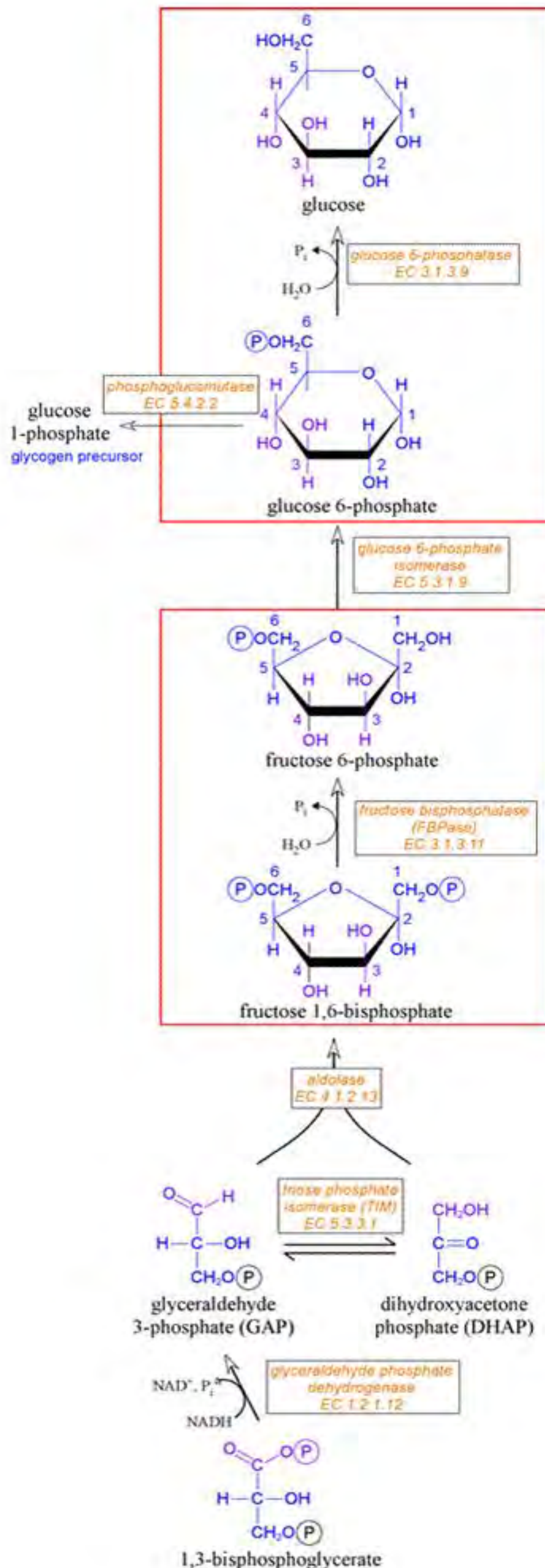
Après la succession en sens inverse des 6 dernières réactions réversibles de la glycolyse, on arrive au stade du Fructose-1,6-biphosphate. Il y aura déphosphorylation de celui-ci pour former du F6P, l'inverse de la réaction de la PFK1. Elle est catalysée par **la Fructose-1,6-Biphosphatase** (enzyme allostérique).

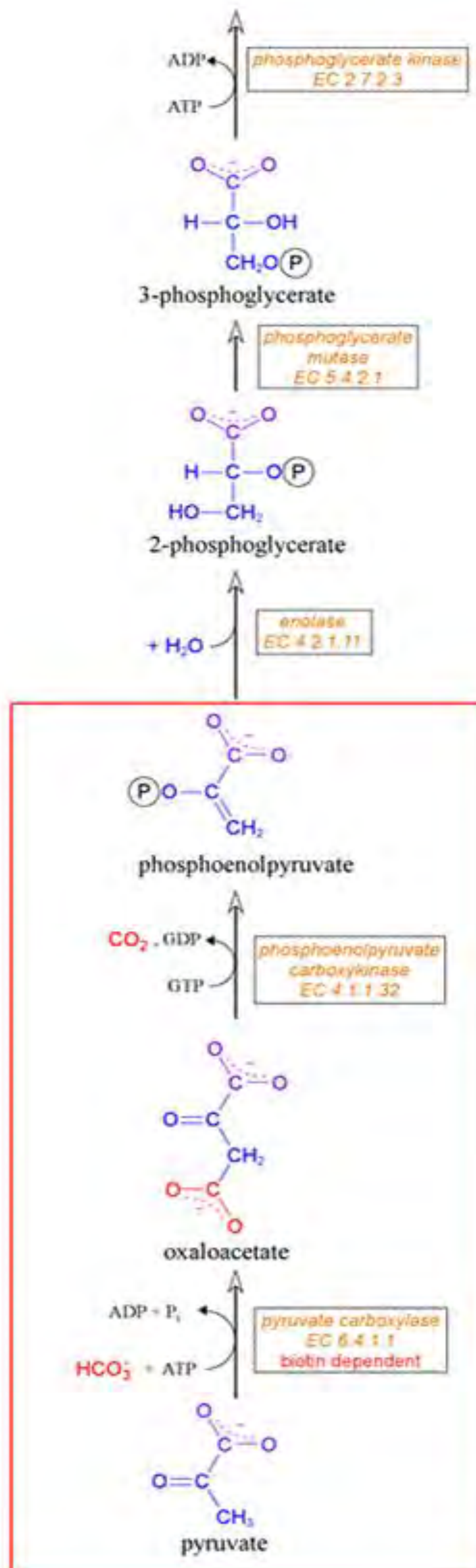


8.3.4- Hydrolyse du Phosphate du Glucose-6-P :

Après isomérisation du Fructose-6-phosphate en Glucose-6-phosphate, il y aura déphosphorylation de ce dernier pour former le Glucose, réaction inverse de l'Hexokinase/Glucokinase. Elle est catalysée par la **Glucose-6-phosphatase** (enzyme allostérique qui se retrouve dans la membrane du réticulum endoplasmique). Le glucose déphosphorylé ne sera plus piégé et pourra librement quitter la cellule pour rejoindre la circulation sanguine.




glucose
glucose 6-phosphatase
EC 3.1.3.9
P_i
H_2O
phosphoglucomutase
EC 5.4.2.2
glucose
1-phosphate
glycogen precursor
glucose 6-phosphate
glucose 6-phosphate
isomerase
EC 5.3.1.9
fructose 6-phosphate
fructose bisphosphatase
(FBPase)
EC 3.1.3.11
P_i
H_2O
fructose 1,6-bisphosphate
aldolase
EC 4.1.2.13
triose phosphate
isomerase (TIM)
EC 5.3.1.1
glyceraldehyde
3-phosphate (GAP)
dihydroxyacetone
phosphate (DHAP)
NAD^+, P_i
NADH
glyceraldehyde phosphate
dehydrogenase
EC 1.2.1.12
1,3-bisphosphoglycerate


ADP
ATP
phosphoglycerate kinase
EC 2.7.2.3
H—C—OH
CH₂O P
3-phosphoglycerate
phosphoglycerate
mutase
EC 5.4.2.1
H—C—O P
HO—CH₂
2-phosphoglycerate
+ H₂O
enolase
EC 4.2.1.11
P O—C
CH₂
phosphoenolpyruvate
CO₂ , GDP
GTP
phosphoenolpyruvate
carboxykinase
EC 4.1.1.32
O=C
CH₂
oxaloacetate
ADP + Pᵢ
HCO₃⁻ + ATP
pyruvate carboxylase
EC 6.4.1.1
biotin dependent
O=C
CH₃
pyruvate

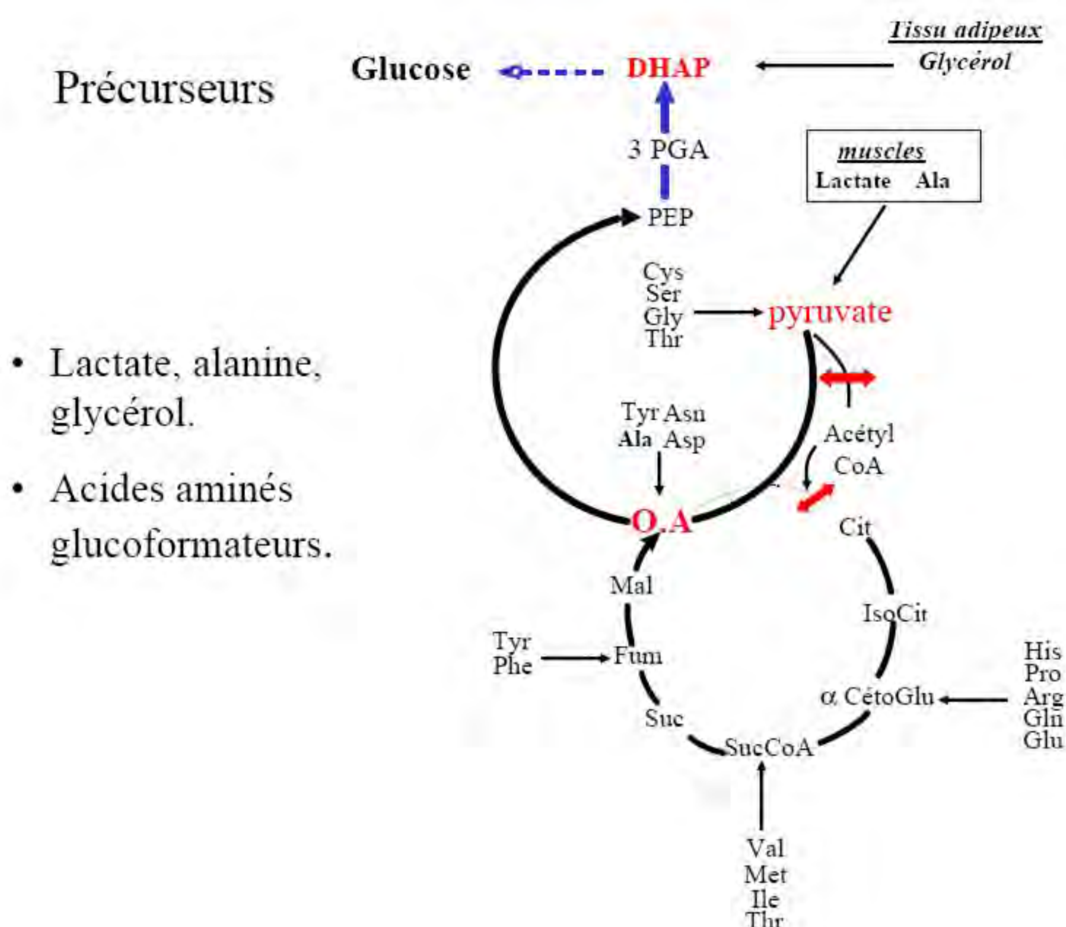
8.4- Bilan de la néoglucogenèse :

Réaction N°	Enzyme	Bilan	Bilan en ATP
1	Pyruvate carboxylase	- 2 ATP	- 2 ATP
2	PEP Carboxykinase	- 2 GTP	- 2 ATP
5	Phosphoglycérate Kinase	- 2 ATP	- 2 ATP
6	G3P déshydrogénase	- 2 NADH,H$^+$	- 6 /-4 ATP
Total	- 4 ATP -2 GTP -2 NADH,H$^+$		- 10/-12 ATP


2 Pyruvate + 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH,H$^+$ + 4 H_2O ⟶ Glucose + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NAD$^+$

La néoglucogenèse est donc énergétiquement coûteuse.

8.5- Entrée des précurseurs dans la néoglucogenèse :

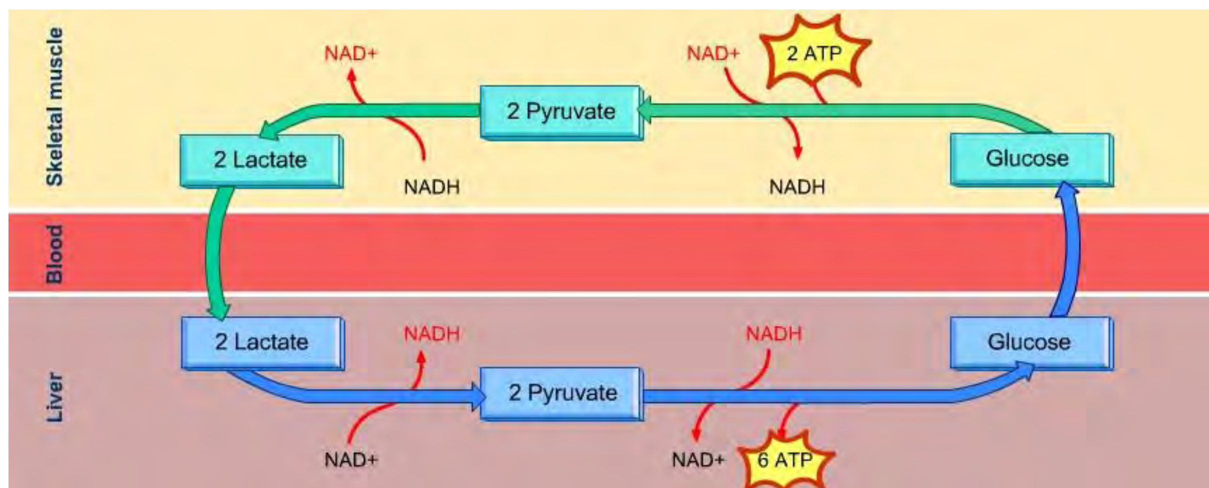


67

8.5.1- Le cycle de Cori :

En période d'activité musculaire intense, les muscles ont pour principale source d'énergie la glycolyse, qui est entretenue par la régénération du NAD^+, catalysée par la **lactate déshydrogénase (LDH)**.

Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie ou il est transformé en pyruvate par la **LDH**, lui-même sera transformé en glucose par la néoglucogenèse. Le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle.

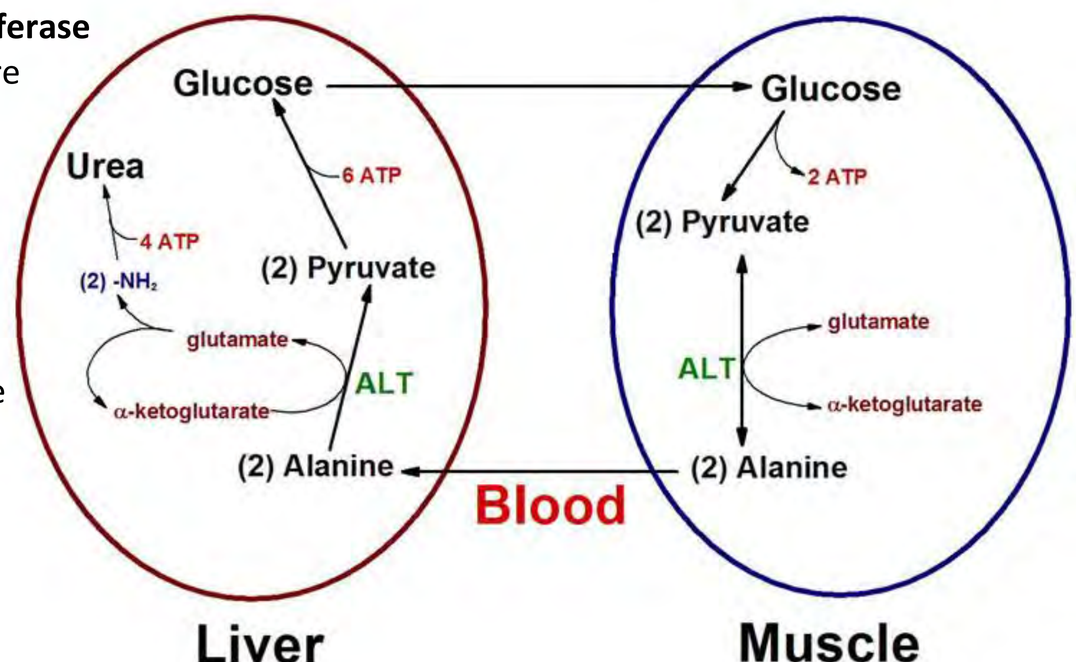


8.5.2- Cycle de Felig ou cycle de l'Alanine :

Le catabolisme des acides aminés musculaire ne devient important que dans certaines circonstances nutritionnelles (régime hyperprotéique, ou jeûne prolongé) ou pathologiques (diabète sucré non équilibré).

L'alanine quitte le muscle à destination du foie, et donne du pyruvate par transamination, catalysée par l'**alanine aminotransferase** (ALAT). Celui-ci va être transformer dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogenèse.

Le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle



8.6- Régulation de la néoglucogenèse :

La néoglucogenèse est un processus physiologique qui participe à la régulation de la glycémie :

- Stimulée par les hormones hyperglycémiantes : Le Glucagon et les Glucocorticoïdes.

- Inhibée par les hormones hypoglycémiantes : L'Insuline.

Cette régulation s'exerce sur 2 sites majeurs qui sont :

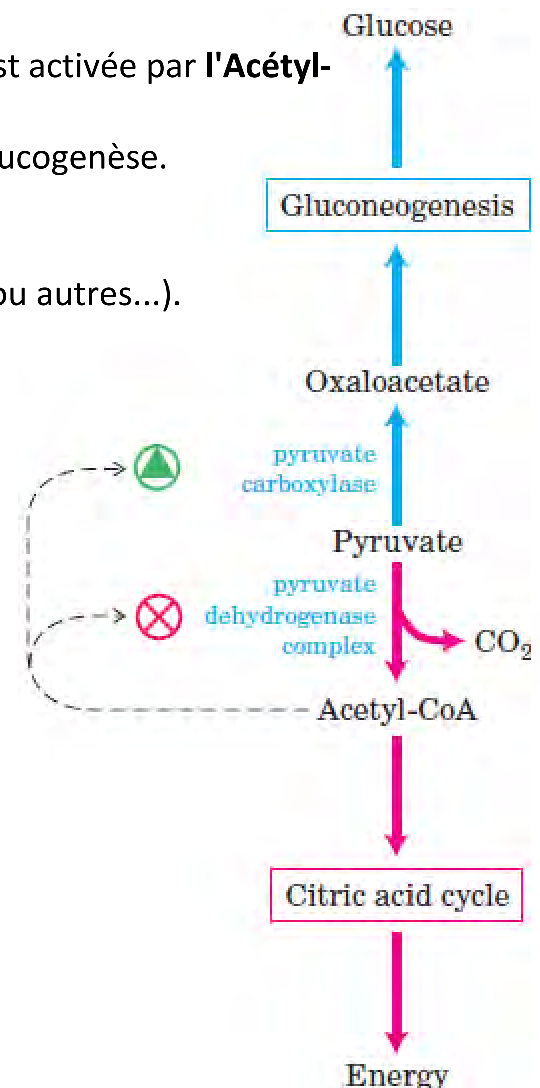
- Pyruvate carboxylase.
- F1,6BPase.

Sa régulation est réciproque avec celle de la glycolyse, de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires ou tissulaires. Du fait que les deux processus ne répondent pas aux mêmes objectifs, la glycolyse étant engagée dans la production de l'énergie et la néoglucogenèse dans sa conservation, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et *vice versa.*

8.6.1- La pyruvate carboxylase :

Elle est proie à une régulation allostérique. Elle est activée par **l'Acétyl-Co(A)**.

Entre autre, si le rapport ATP/ AMP est élevé → Néoglucogenèse.
Par contre, si ATP/AMP est bas → Glycolyse et TCA.
Mais ce n'est pas une régulation allostérique
(Régulation de la transcription, traduction des gènes ou autres...).

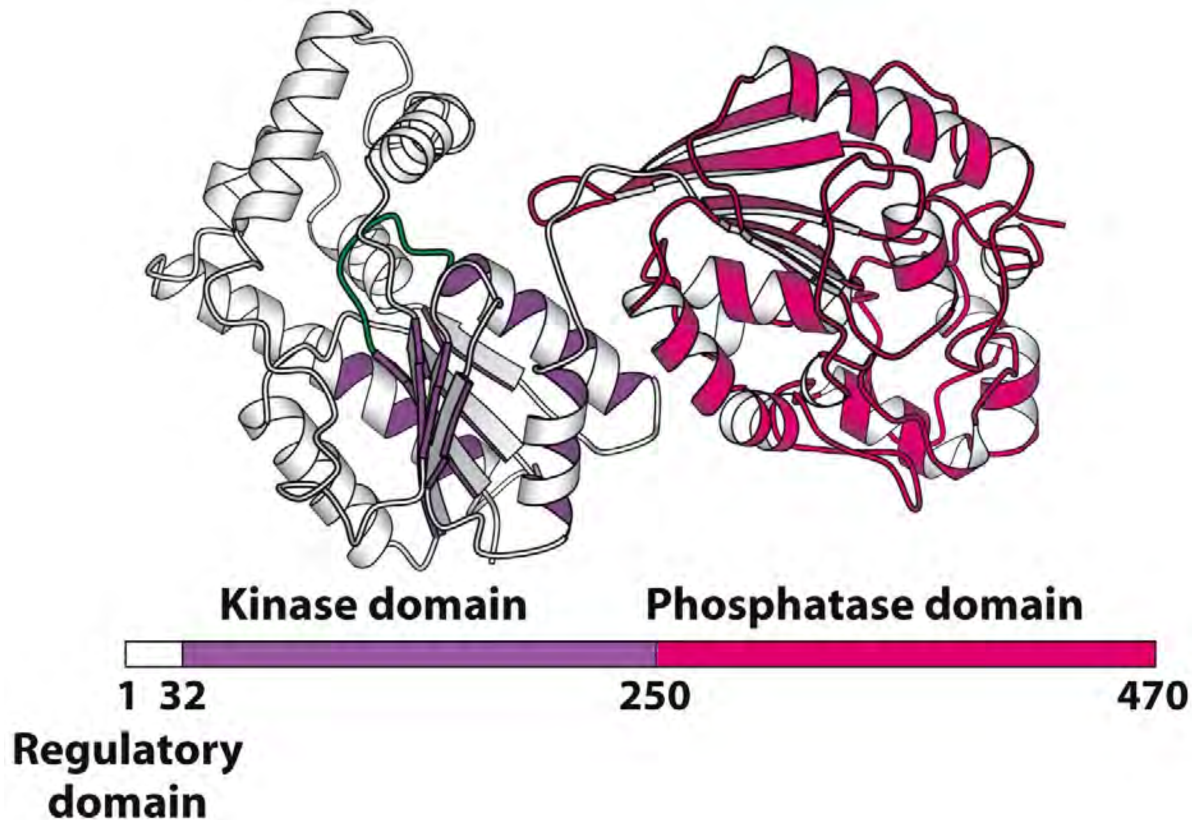


Remarque : Pour la PEP Carboxykinase, elle ne subit pas de régulation allostérique, mais elle est inhibée par l'ADP.

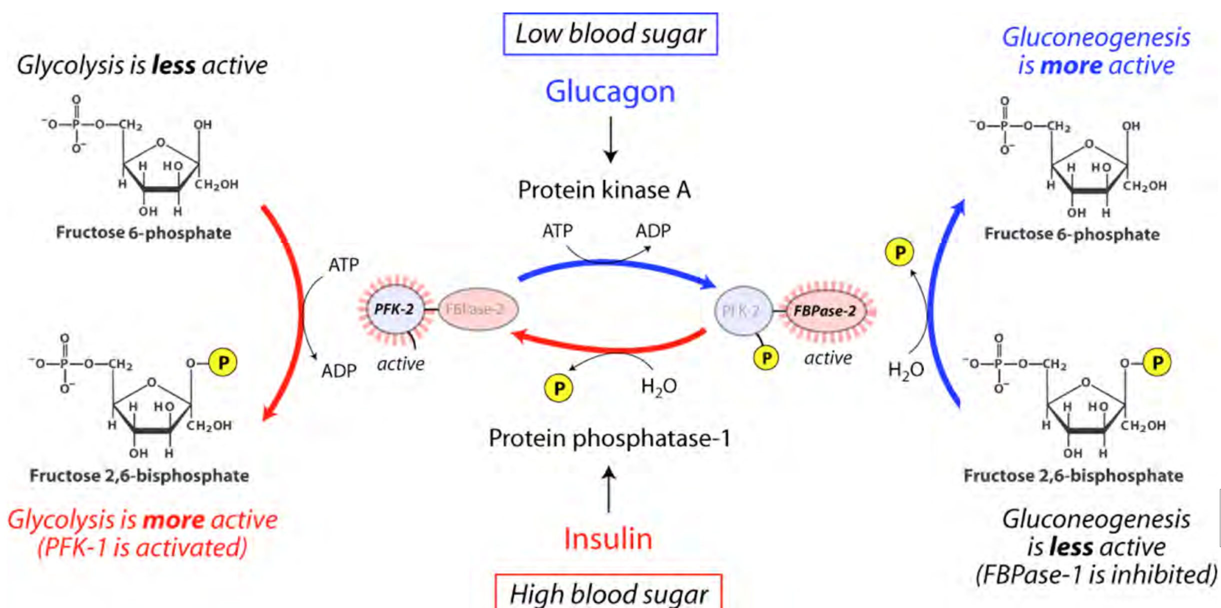
8.6.2- Régulation de La Fructose-1,6-biphosphatase :

Elle subit une double régulation. Pour la régulation allostérique :
Activateurs : ATP, Citrate.
Inhibiteur : Le Fructose-2,6-biphosphate, très puissant inhibiteur, mais aussi activateur de la PFK1. Celui-ci est synthétisé et dégradé par une même protéine catalysant 2 réactions enzymatiques (enzyme bifonctionnelle) :

- La PFK2 : Synthèse du F26P à partir du F6P.
- La F26Pase : Dégradation du F26P en F6P.

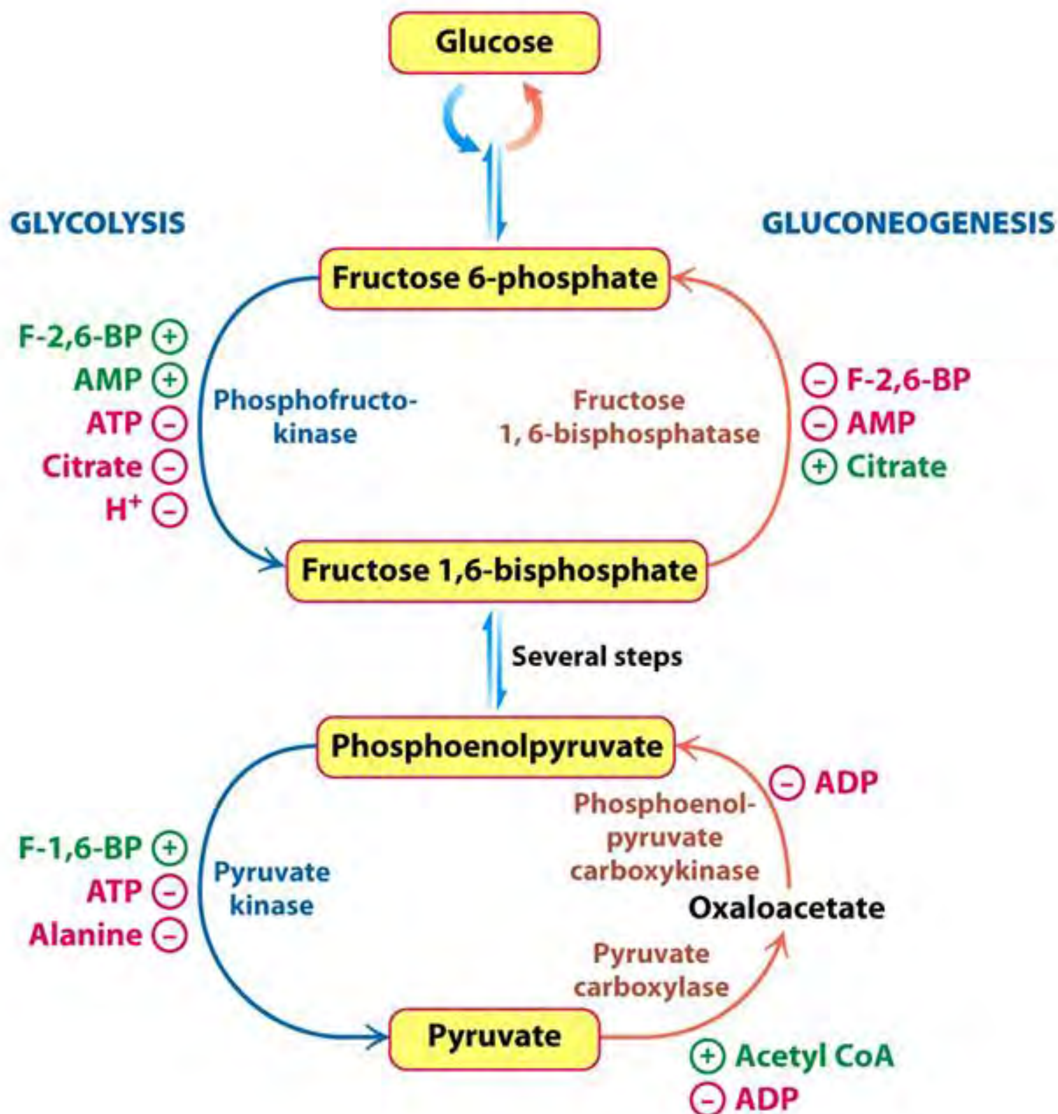


L'une ou l'autre des activités de cette protéine sont régulées par son état de phosphorylation, qui est sous contrôle hormonal.



Le **glucagon** et les **catécholamines** (adrénaline, noradrénaline..) sont synthétisés en cas d'hypoglycémie, et vont induire une cascade de signalisation chez les hépatocytes. Cela aura pour conséquence l'activation d'une protéine kinase A, qui à son tour va phosphoryler le complexe PFK2-F26BPase, ce qui va entraîner l'activation de la F26Pase et l'inhibition de la PFK2, et donc dégradation du F26P en F6P. Ainsi, la néoglucogenèse sera favorisée, vu qu'elle n'est plus inhibée par celui-ci, et la glycolyse arrêtée, vu qu'elle n'est plus stimulée par le F26P, et ceux pour fournir du glucose aux organes gluco-dépendants.

Dans le ou c'est l'Insuline qui sera excrété, en cas d'hyperglycémie, elle va elle aussi induire une cascade de signalisation qui aura pour finalité l'action d'une protéine phosphatase qui va déphosphoryler le complexe PFK2-F26BPase, et donc la PFK2 sera activée et la F26BP inhibée, il y aura synthèse du F26P à partir du F6P, activation de la glycolyse et inhibition de la néoglucogenèse pour diminuer la concentration du glucose sanguin.



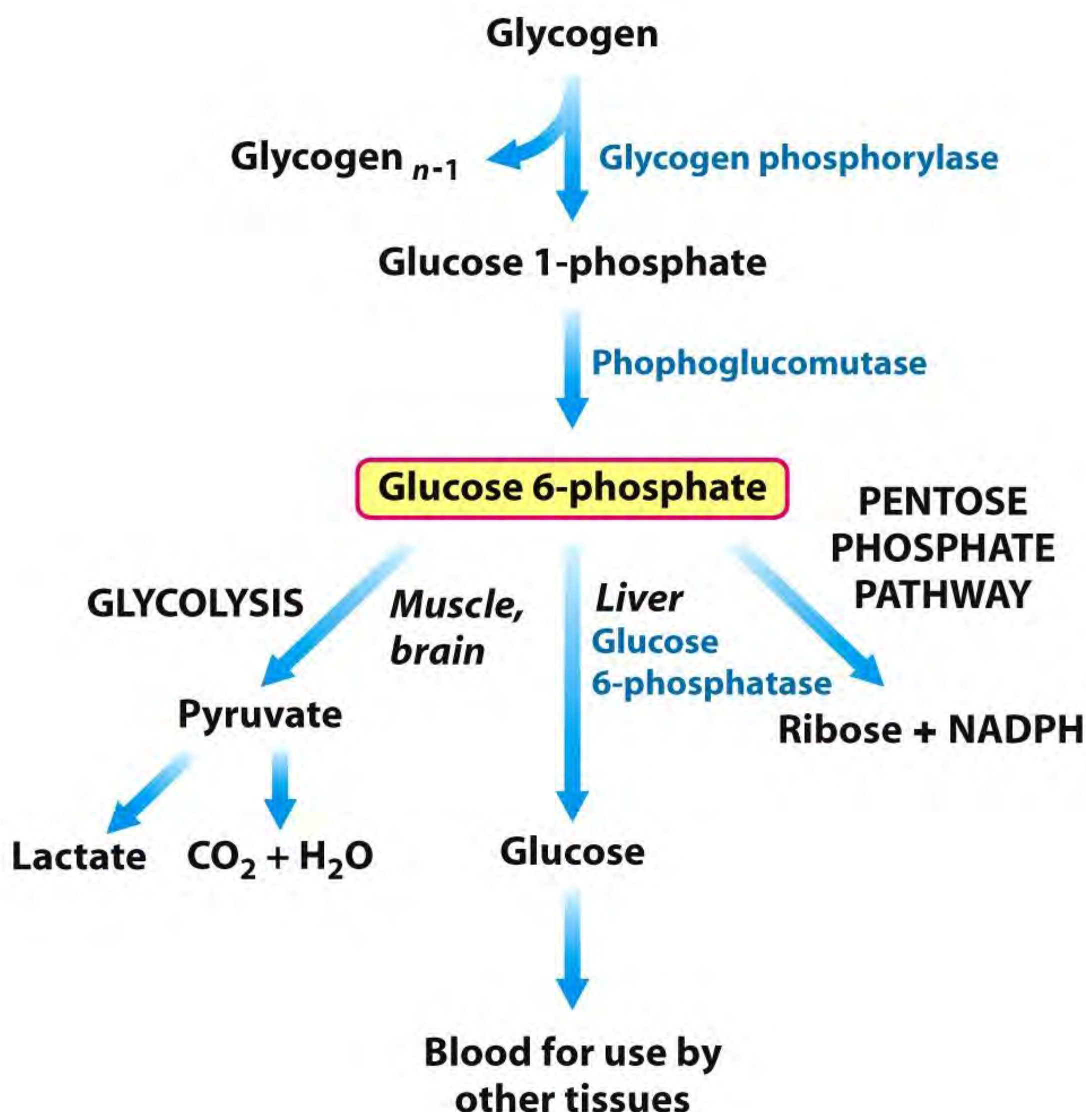
9- Le métabolisme du Glycogène :

9.1- Introduction et définitions :

Une source constante de glucose sanguin est absolument indispensable à la vie humaine. Le glucose est le substrat énergétique préférentiel du **cerveau**, ou une source d'énergie fondamentale pour certaines cellules sans mitochondries comme les **globules rouges**. Les muscles squelettiques, en contraction rapide, ont besoin d'un approvisionnement important en glucose, qui seul, par l'intermédiaire de la glycolyse, fournit l'énergie requise. Tandis que les acides gras ne peuvent pas être transformés en glucose pour nourrir les organes gluco-dépendants, et leur dégradation pour fournir de l'énergie est lente.

Le glucose sanguin provient de 3 origines :

- **Glucose alimentaire** (qui provient des disaccharides, polyosides…) ingéré au moment de la prise des repas, mais ce n'est pas une source fiable.
- **La néoglucogenèse** (voir chapitre précédent), souvent trop lente pour répondre à une demande immédiate.
- **Le glycogène** du foie, qui est une source rapide de glucose.



Le glucose est stocké sous cette forme polymérique pour plusieurs raisons :

- Une molécule de glycogène a la même pression osmotique qu'une molécule de glucose (la pression osmotique d'une substance dissoute dépend du nombre de molécules et non de la masse moléculaire), il a donc peu d'influence sur l'osmolarité. Si le glucose était stocké tel quel dans la cellule, cette dernière serait rendue fortement osmotique, ce qui provoquerait une entrée d'eau massive dans la cellule.
- De plus, serait insoluble le problème de la capture du glucose extracellulaire contre un énorme gradient de concentration si il était stocké tel quel dans la cellule.
- Enfin, et cela de façon générale, une molécule de haut intérêt énergétique doit être stockée sous une forme différente, le contrôle du passe de l'une à l'autre par des voies distinctes permet l'adaptation de l'offre en cette molécule à la demande de l'organisme.

Remarque : Toutes les cellules de l'organisme sont capables de stocker le glycogène (à quantité variable), sauf les neurones. Mais seul le foie peut le libérer sous forme de glucose dans le sang.

9.2- Vue d'ensemble :

Le métabolisme du glycogène qui se déroule dans le **foie** et le **muscle**, comprend 2 voies qui sont finement régulées en fonction de l'état de l'organisme :

- La glycogénogénèse : C'est le processus de synthèse du glycogène à partir du **glucose-6-phosphate**. Elle se déroule généralement en période postprandiale (après le repas). L'enzyme principale est la **glycogène synthase**.

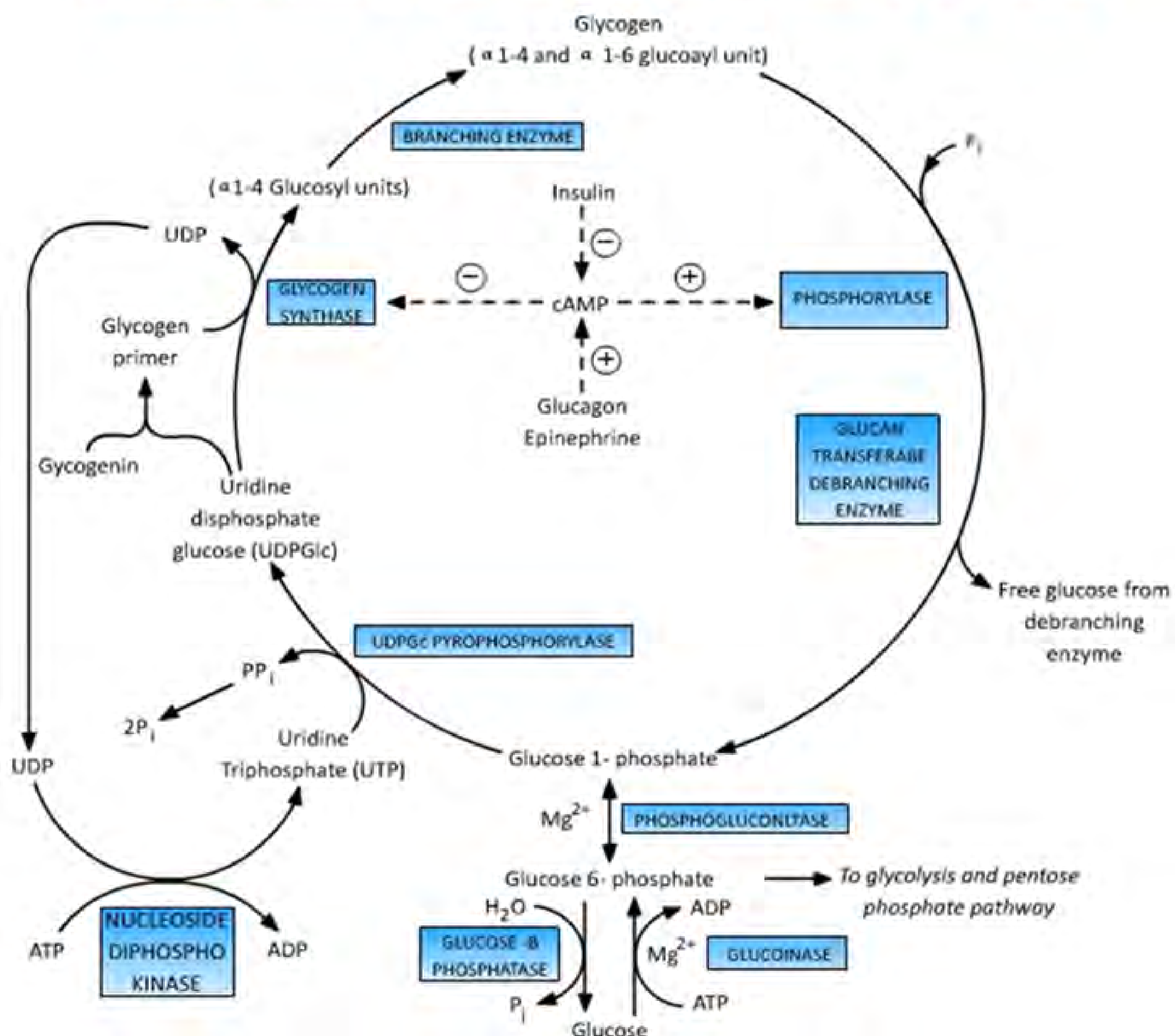
- La glycogénolyse : C'est la dégradation du glycogène. Le glycogène **hépatique** est mobilisé pour maintenir le taux du glucose sanguin et pour alimenter les tissus périphériques lors du jeûne (glycogène dégradé jusqu'au stade de **glucose**), celui stocké dans les **muscles** est mobilisé et consommé sur place pour leur fonctionnement (glycogène dégradé jusqu'au stade de **glucose-6-P**). L'enzyme principale est la **glycogène phosphorylase**.

Remarque : Le catabolisme du glycogène est l'ensemble des réactions permettant de dégrader complètement le glycogène en glucose. Il peut être :

Digestif : A partir du glycogène exogène (origine alimentaire), par l'amylase.

Tissulaire : A partir du glycogène endogène (cellulaire), c'est la **glycogénolyse**.

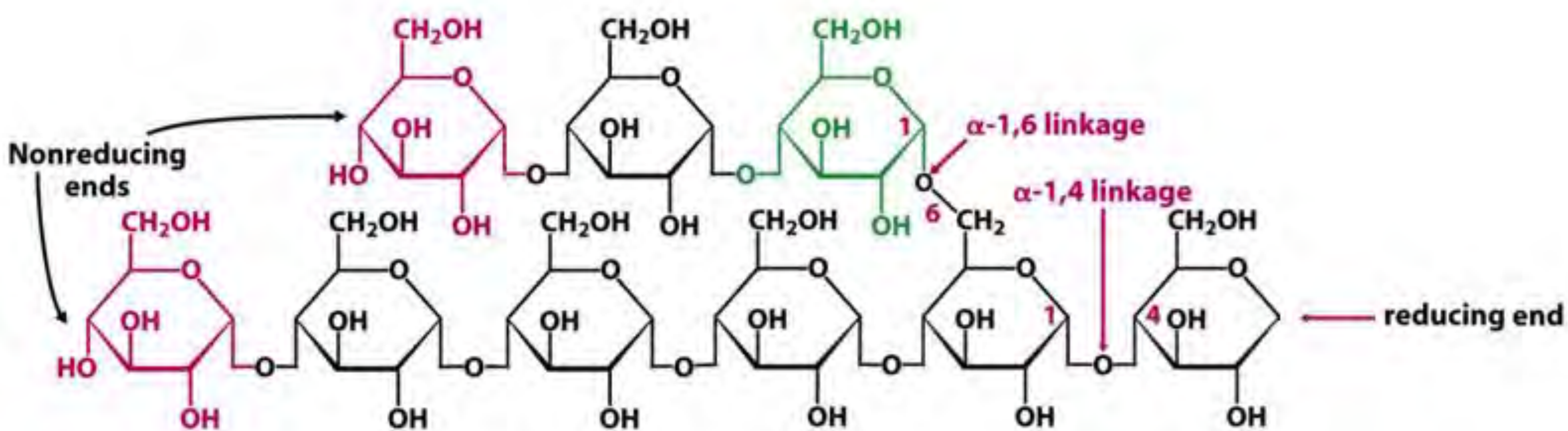
Métabolisme du Glycogène dans le foie :

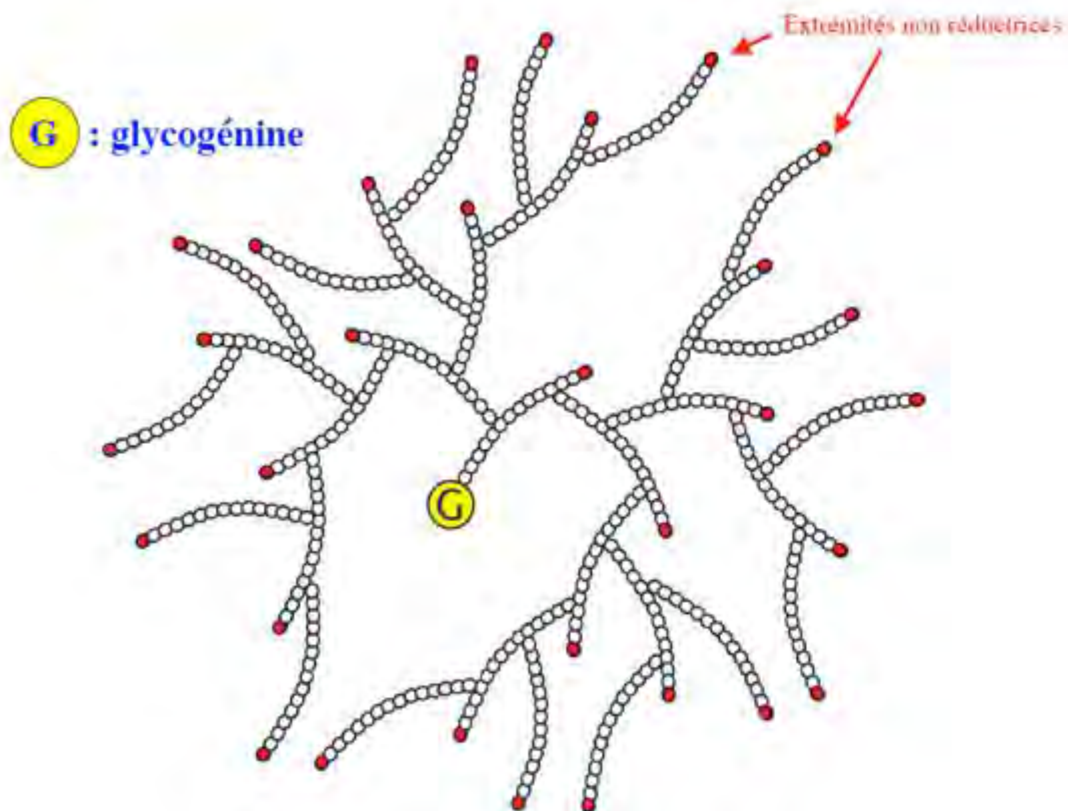


9.3- Rappel sur la structure du Glycogène :

Le glycogène est un Homopolysaccharide, polymère de glucose (plus de 50.000 unités) très ramifié (un branchement tous les 10 glucoses). C'est la forme de mise en réserve du glucose utilisée par les animaux pour stocker de l'énergie.

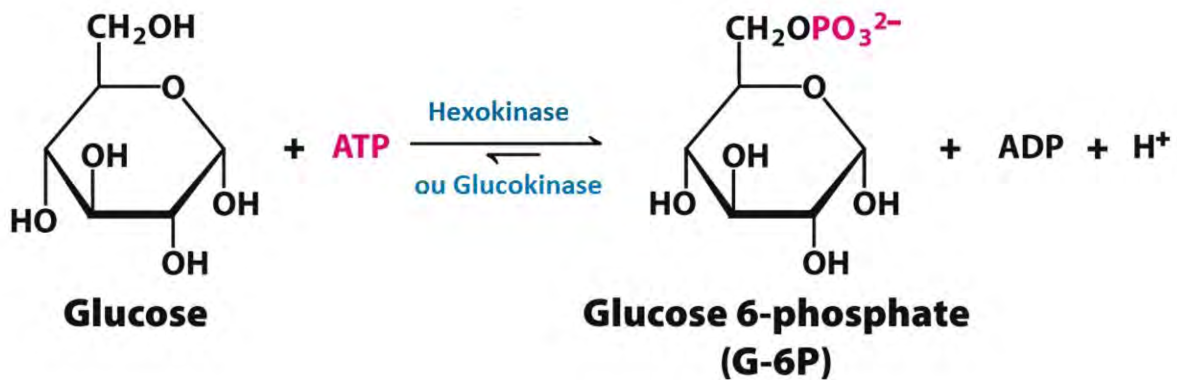
Il est surtout présent surtout dans le **foie** et le **muscle** sous forme de granules cytosoliques.





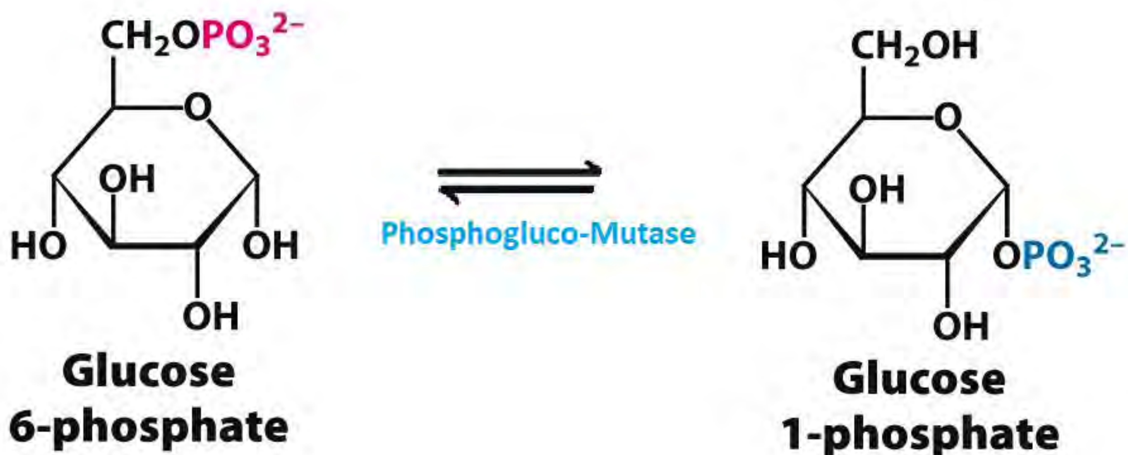
9.4- La glycogénogenèse :

9.4.1- Formation du Glucose 6Phosphate :



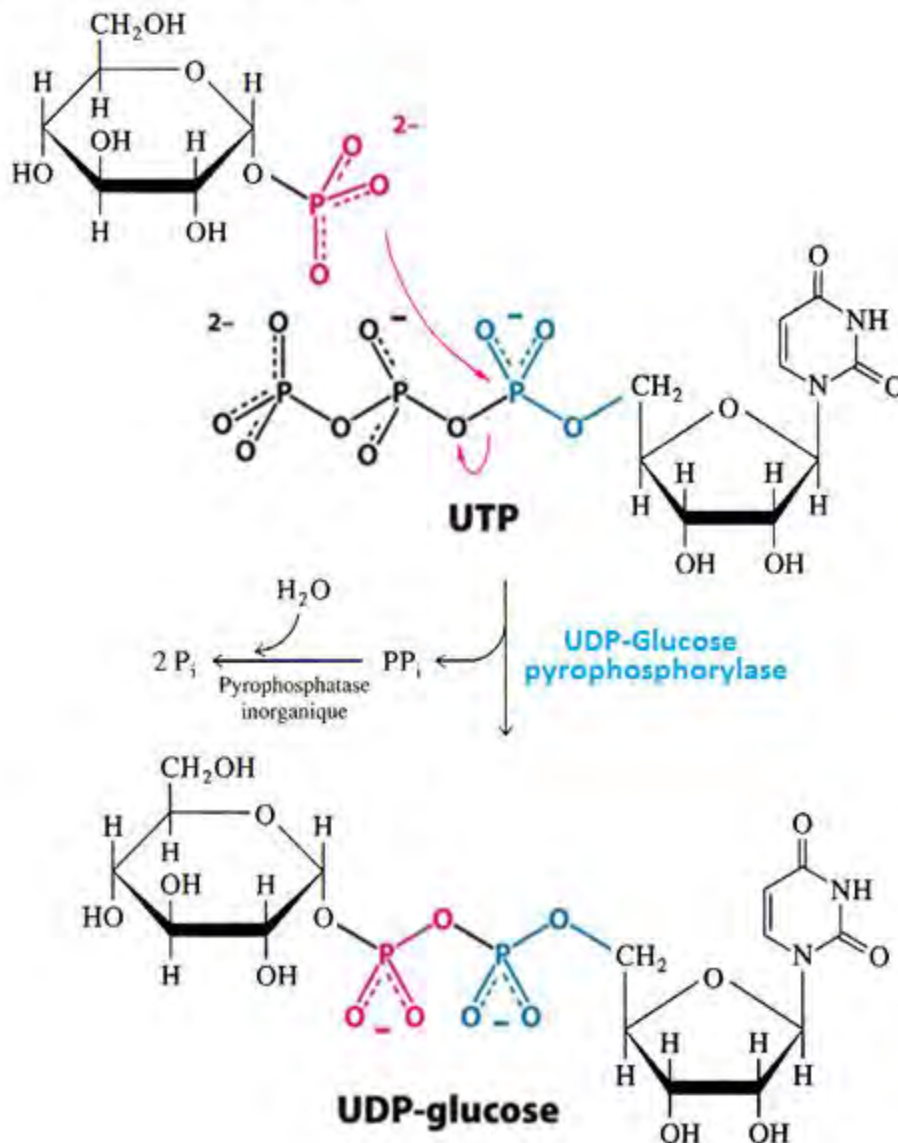
- Activation du glucose sous forme phosphorylée ce qui l'empêche de quitter la cellule.
- **Irréversible**.
- Catalysée par la **glucokinase** (foie) ou l'**hexokinase** (muscles).
- Consomme **1 ATP**.
- Cette étape n'est pas spécifique à la glycogénogenèse.

9.4.2- Isomérisation de Glucose-6-P en Glucose-1-P :



- Réversible.
- Catalysée par une **Phosphogluco-Mutase**.
- Isomérisation du G6P en G1P par déplacement intramoléculaire du phosphate.

9.4.3- Formation de l'UDP glucose :



- Catalysée par l'**UDP glucose pyrophosphorylase** qui transfère le radical glucosyl sur l'UDP avec libération du pyrophosphate.
- La réaction est **réversible**, mais comme le pyrophosphate est rapidement hydrolysé (de façon irréversible), la réaction vers l'UDP glucose est favorisée.
- L'UDP-glucose est une forme activée du glucose pour la synthèse du glycogène ou d'autres biosynthèses.

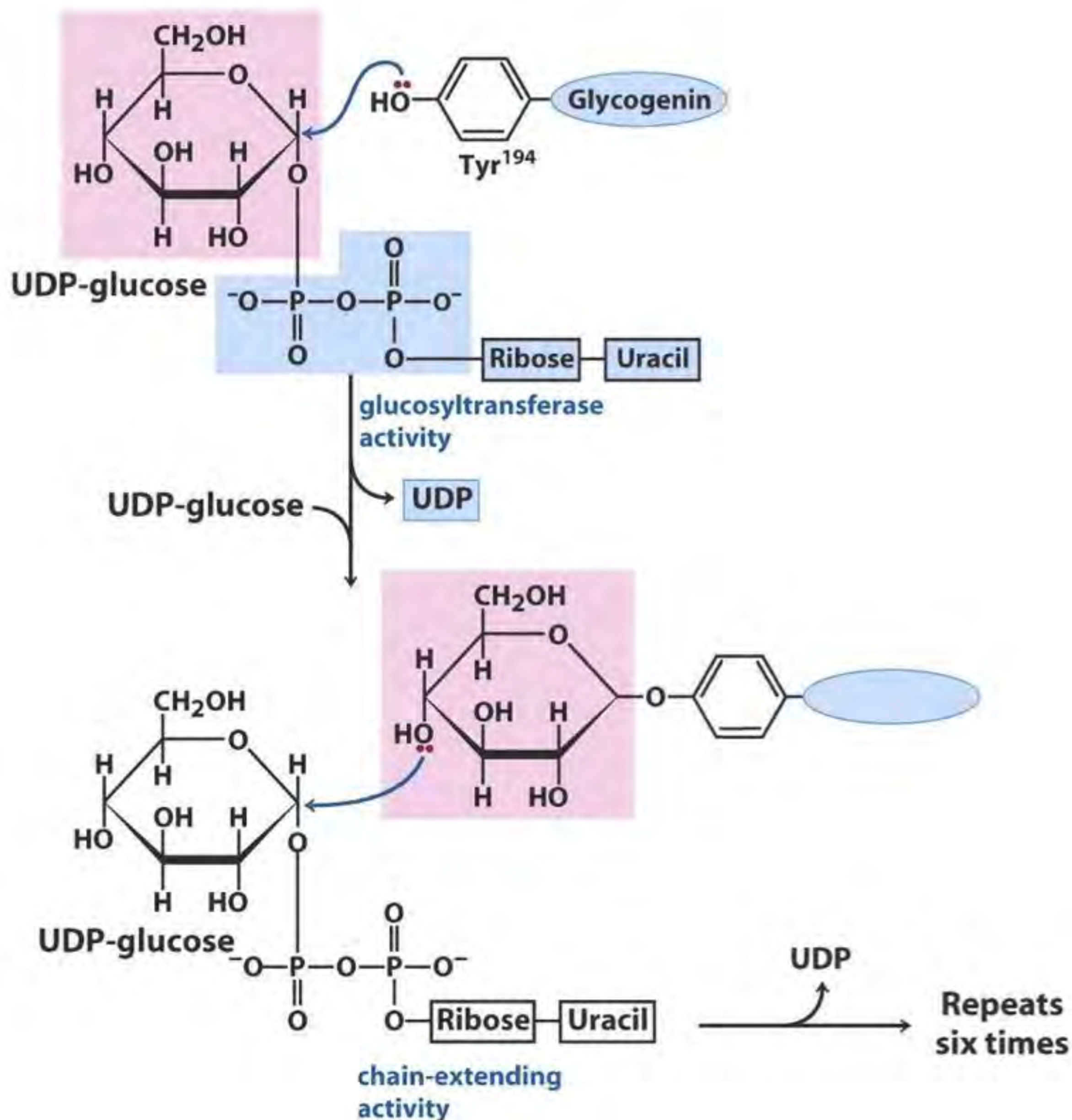
9.4.4- Initiation de la synthèse du Glycogène :

Les étapes précédentes avaient pour but la préparation à la synthèse du glycogène.

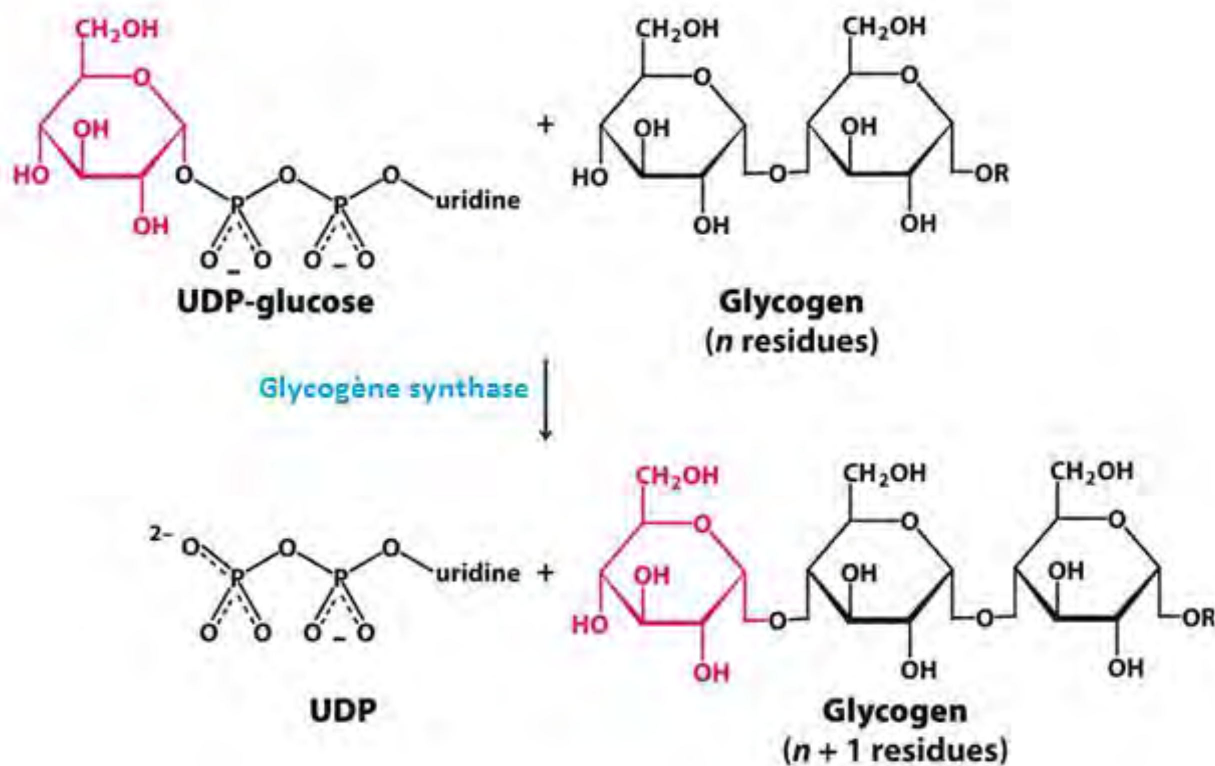
La glycogène synthase, qui assure la formation de liaison α-(1,4), **ne peut pas initier** la synthèse du glycogène à partir du glucose ; elle ne permet que l'élongation.

Pour cela, il faut une amorce ou un primer synthétisé par la **glycogénine** (protéine, une glycosyltransférase). La **glycogénine** auto catalyse l'addition de quelques huit unités de glucose à partir de l'UDP glucose.

Ce petit polymère constitue le **primer** qui peut être allongé par la **Glycogène synthase**.



9.4.5- Elongation de la chaîne du glycogène :

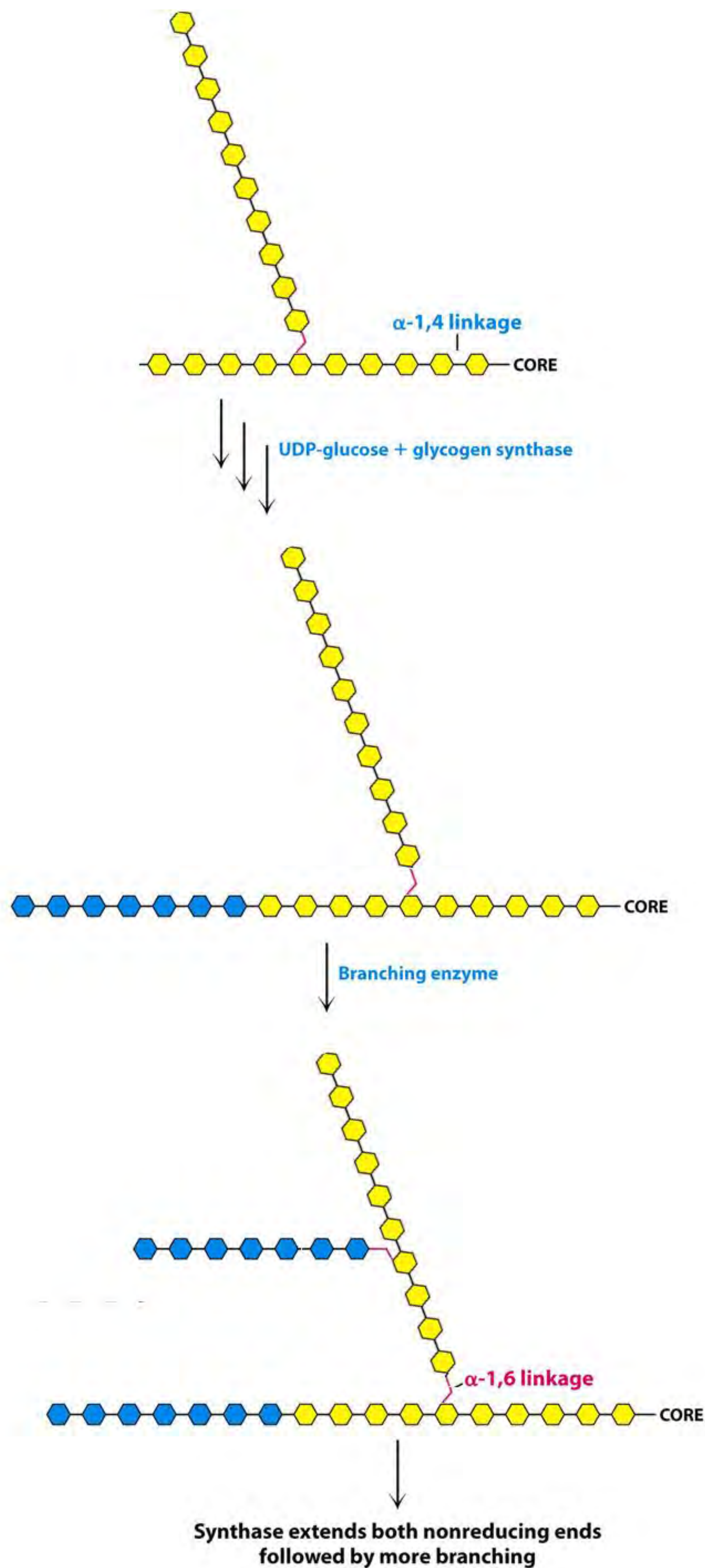


- Transfert d'un résidu glucosyle de l'UDP à l'extrémité non réductrice (C_4) de la chaine du primer, pour former des liaisons α-(1,4).
- Cette élongation est catalysée par la **Glycogène synthase**.
- Réaction **limitante** : étape majeure de la régulation.

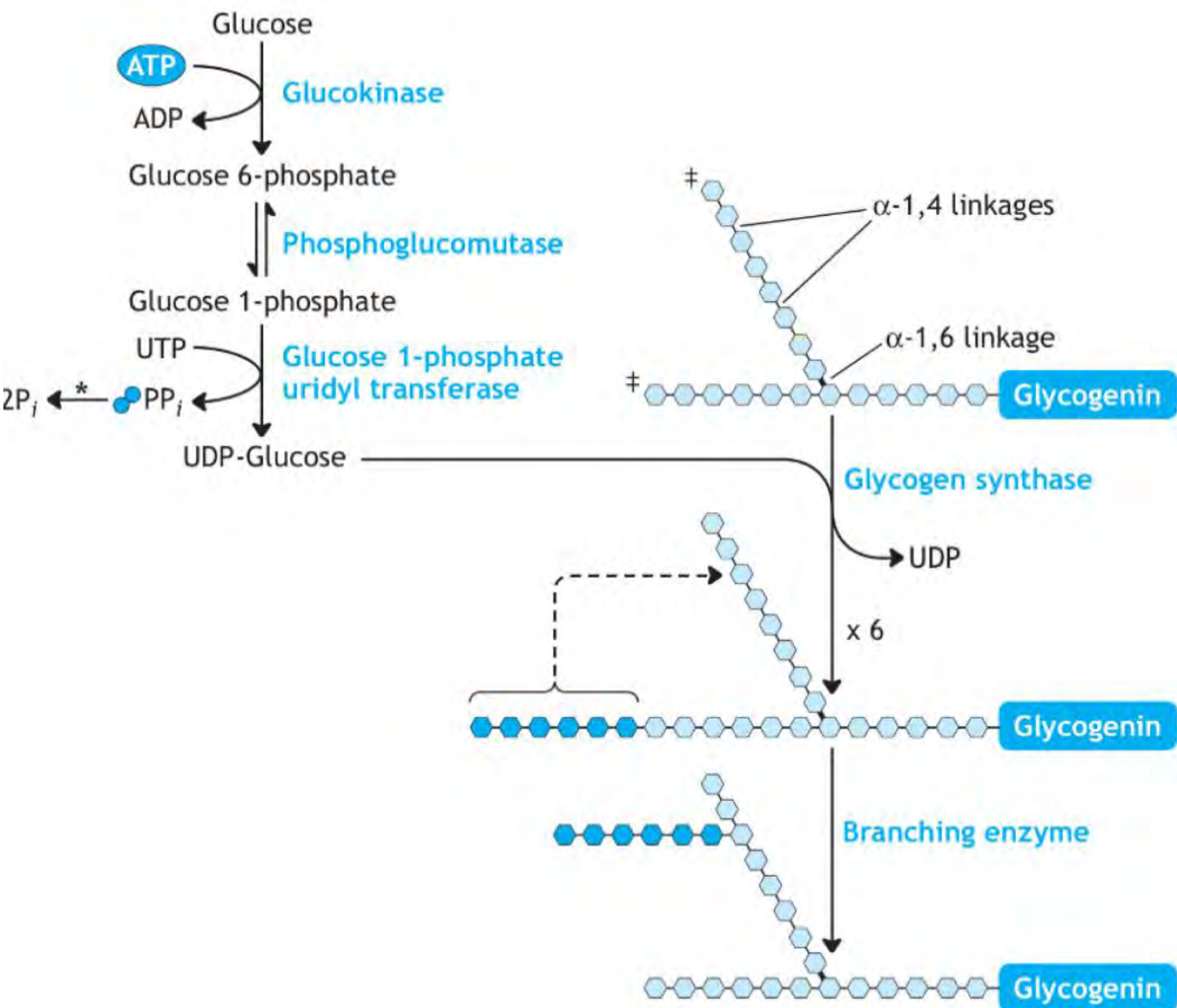
9.4.6- La formation de chaînes latérales :

- Catalysée par une enzyme branchante, la **glycosyl (1,6) transférase**.
-L'enzyme catalyse l'hydrolyse d'une liaison interne α-(1,4) et le transfert de 6/7 résidus terminaux à la position C_6(OH) d'une chaine existante : création d'une ramification α-(1,6).
- Ces ramifications accélèrent la vitesse de synthèse et de dégradation du glycogène.

Remarque : La 1ère ramification est créée grâce à la glycogénine.


α-1,4 linkage
CORE
UDP-glucose + glycogen synthase
CORE
Branching enzyme
α-1,6 linkage
CORE
Synthase extends both nonreducing ends
followed by more branching

9.4.7- Résumé de la glycogénogenèse :



Donc, ajouter 1 molécule de glucose à la molécule de glycogène consomme **2 ATP** :

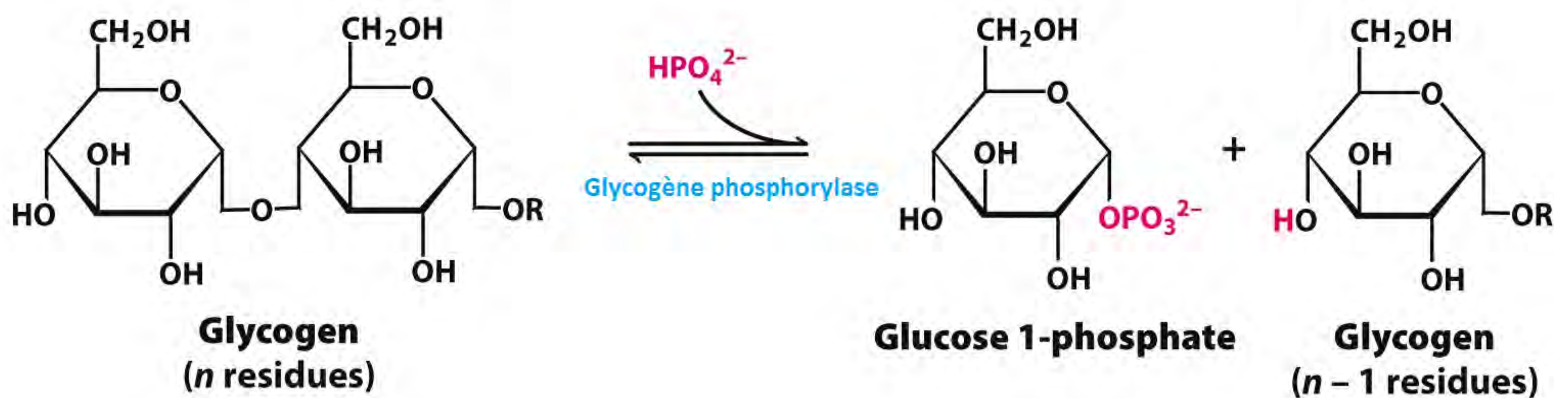
- **1 ATP :** Phosphorylation du glucose, catalysée par la **glucokinase**.
- **1 UTP :** Formation UDP- Glucose, catalysée par l'UDP glucose pyrophosphorylase.

9.5- La glycogénolyse :

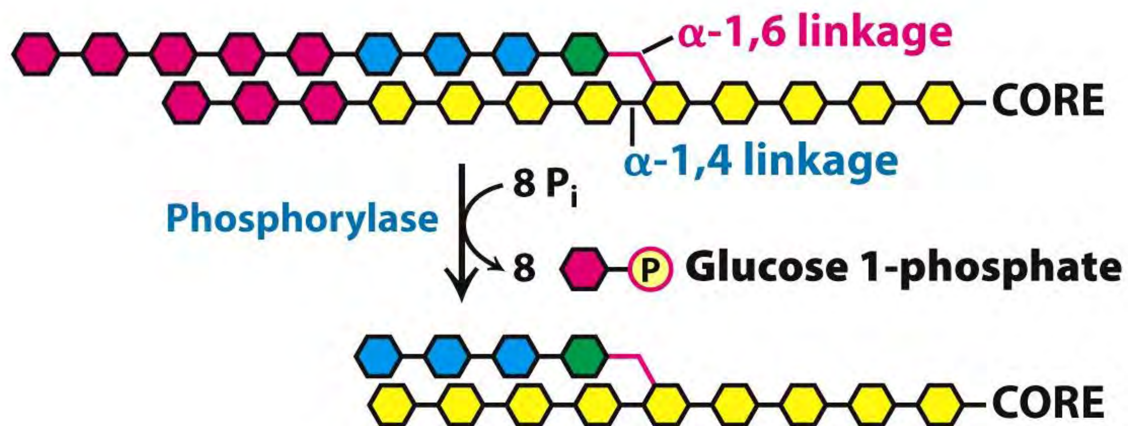
Au niveau cellulaire, on distingue 2 voies :

- **Voie cytosolique :** Voie majeure, elle se déroule en 5 étapes. 4 étapes communes entre le foie et le muscle, avec une étape supplémentaire purement hépatique.
- **Voie lysosomale** : Voie mineure, par une enzyme : α (1-4), la **glucosidase lysosomale** (**Maltase acide**).

9.5.1- Clivage phosphorolytique du glycogène en glucose-1-P :

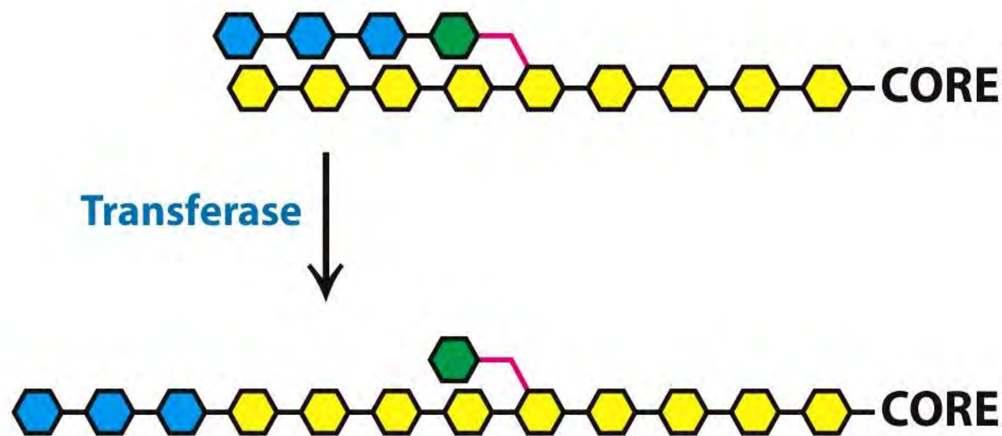


- Étape **limitante :** site de régulation.
- Réaction de **phosphorolyse** (lyse d'une molécule organique par l'ajout d'un phosphate inorganique).
- Catalysée par la **glycogène phosphorylase** (à coenzyme PLP).
- Phosphorolyse séquentielle des liaisons α(1-4) à partir de l'extrémité non réductrice (4-OH libre) du glycogène, libération des résidus de glucose phosphorylé (Glucose-1-P).
- Arrêt de la réaction à environ 4 résidus de glucose de chaque coté de la ramification α(1-6), la structure résultante est appelée **Dextrine limite**.

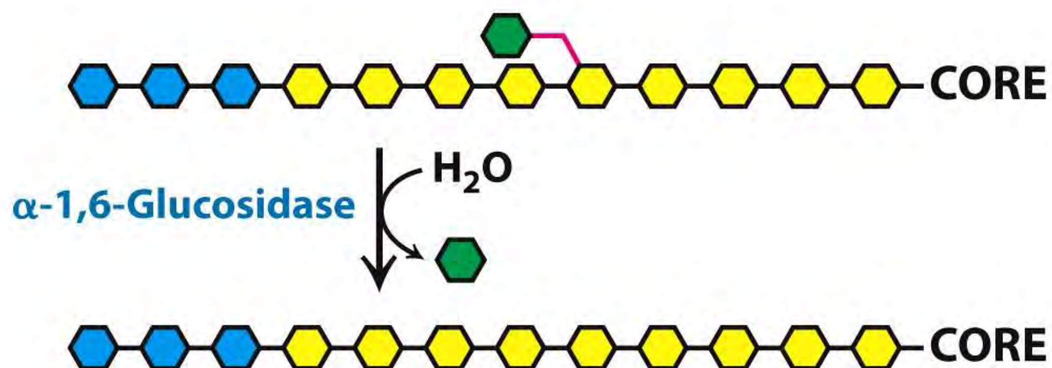


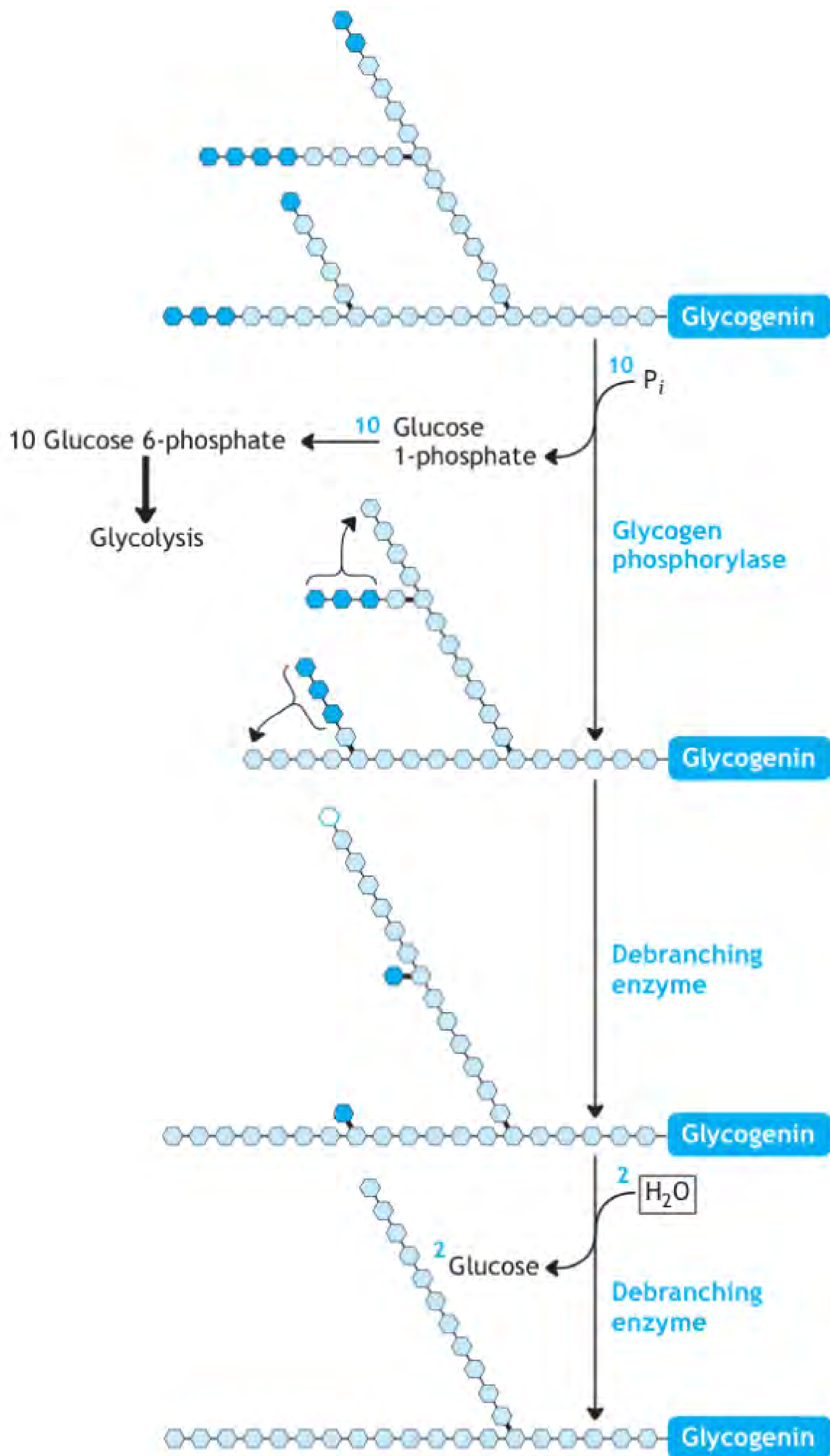
9.5.2- Activité de l'enzyme débranchante :

Il y aura d'abord le transfert d'un bloc de 3 résidus d'une ramification à une autre :

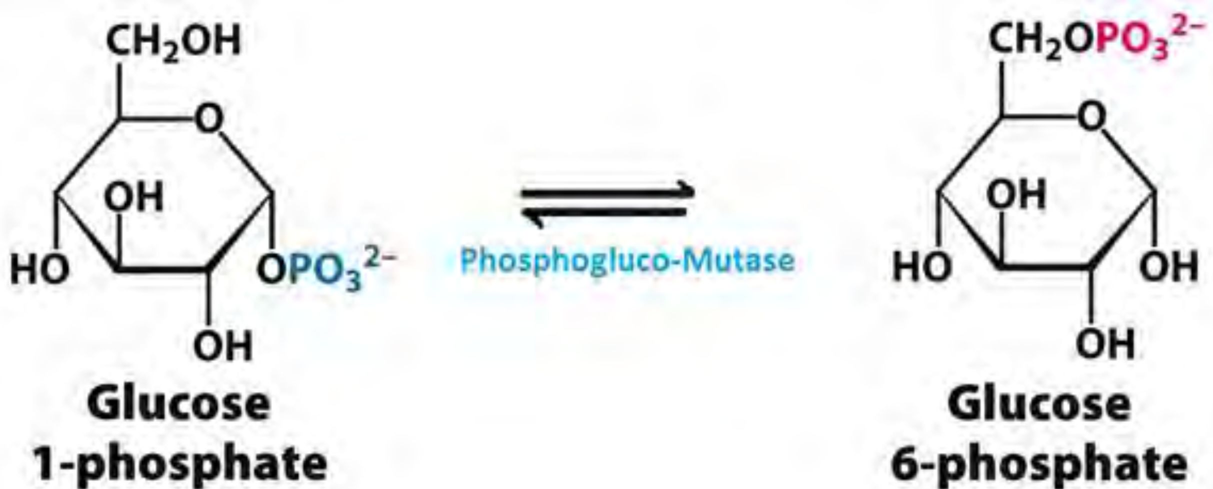


Puis, Hydrolyse de la liaison α(1-6) au point de branchement, il y aura donc la **libération d'une molécule de glucose <u>non phosphorylé</u>** :

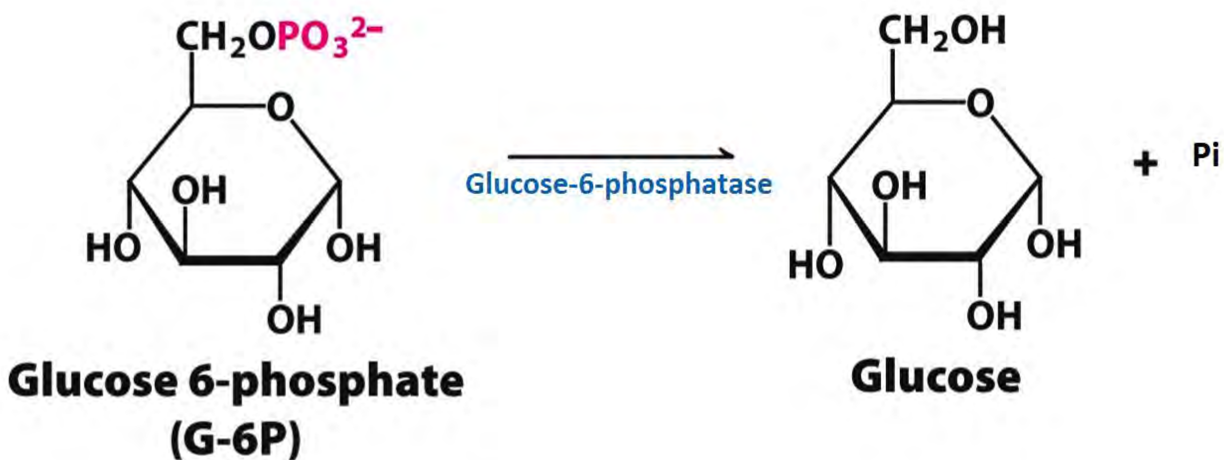



Glycogenin
10 P_i
10 Glucose 6-phosphate
10 Glucose 1-phosphate
Glycolysis
Glycogen phosphorylase
Glycogenin
Debranching enzyme
Glycogenin
2 H_2O
2 Glucose
Debranching enzyme
Glycogenin

9.5.3- Isomérisation du glucose-1-P en glucose-6-P :



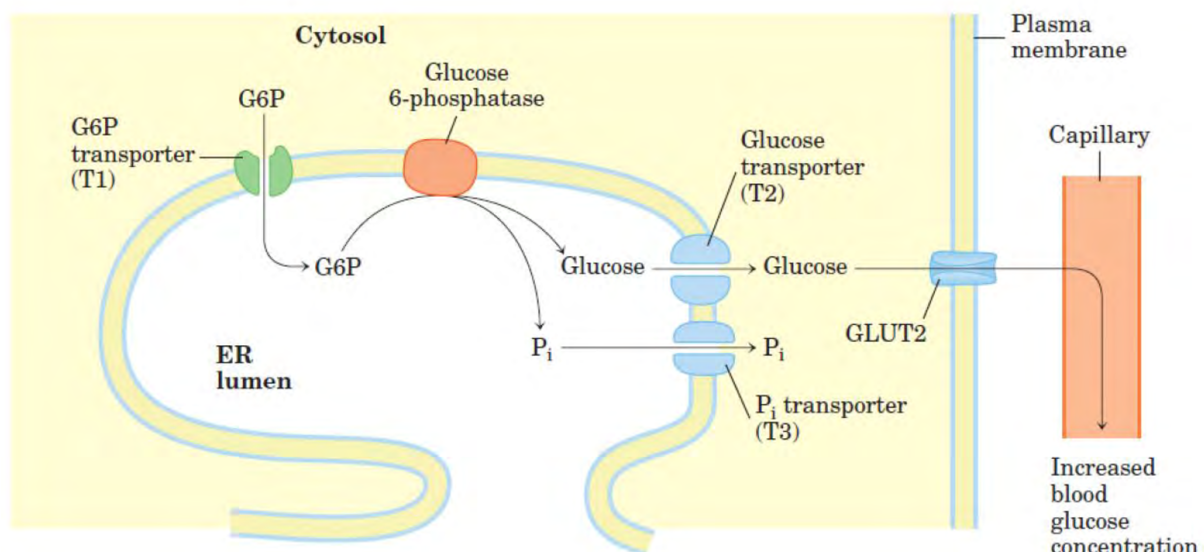
9.5.4- Hydrolyse du glucose-6-P en glucose :



- Réaction purement hépatique.

- **Déphosphorylation du glucose-6-P** pour former le **glucose,** qui pourra donc quitter la cellule et rejoindre la circulation sanguine.

- Catalysée par la **glucose-6-phosphatase,** enzyme localisée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique des cellules du foie.



9.6- Régulation du métabolisme du glycogène :

La régulation de la dégradation et la synthèse du glycogène sont réciproquement coordonnées. Elles sont sous contrôle hormonale par modification covalente, mais aussi sous contrôle allostérique. Les principales hormones sont :

- L'Insuline, qui stimule la glycogénogenèse.
- Le Glucagon et l'Adrénaline (ou épinéphrine), qui stimulent la glycogénolyse.

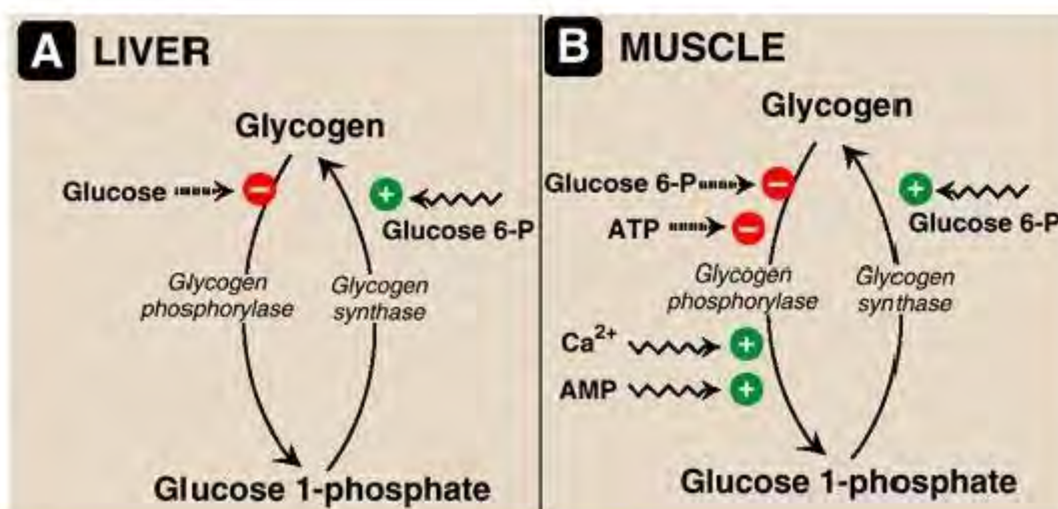
2 enzymes sont proies à cette régulation :

- La Glycogène synthase.
- La Glycogène phosphorylase.

9.6.1- La régulation allostérique :

- La glycogénogenèse : La **glycogène synthase** a pour principal effecteur le **Glucose-6-phosphate**, qui est un **activateur allostérique**.
- La glycogénolyse : La **glycogène phosphorylase** est une iso-enzyme, on la retrouve sous 2 formes dans l'organisme :

- **La glycogène phosphorylase musculaire :** Activée par l'AMP, et inhibée par l'ATP et le glucose-6-phosphate.
- **La glycogène phosphorylase hépatique**: Inhibée par le Glucose.



9.6.2- La régulation covalente :

Il faut savoir que :

La glycogène synthase :

- Est **active** sous forme **déphosphorylée**.
- **Inactive** sous forme **phosphorylée**.

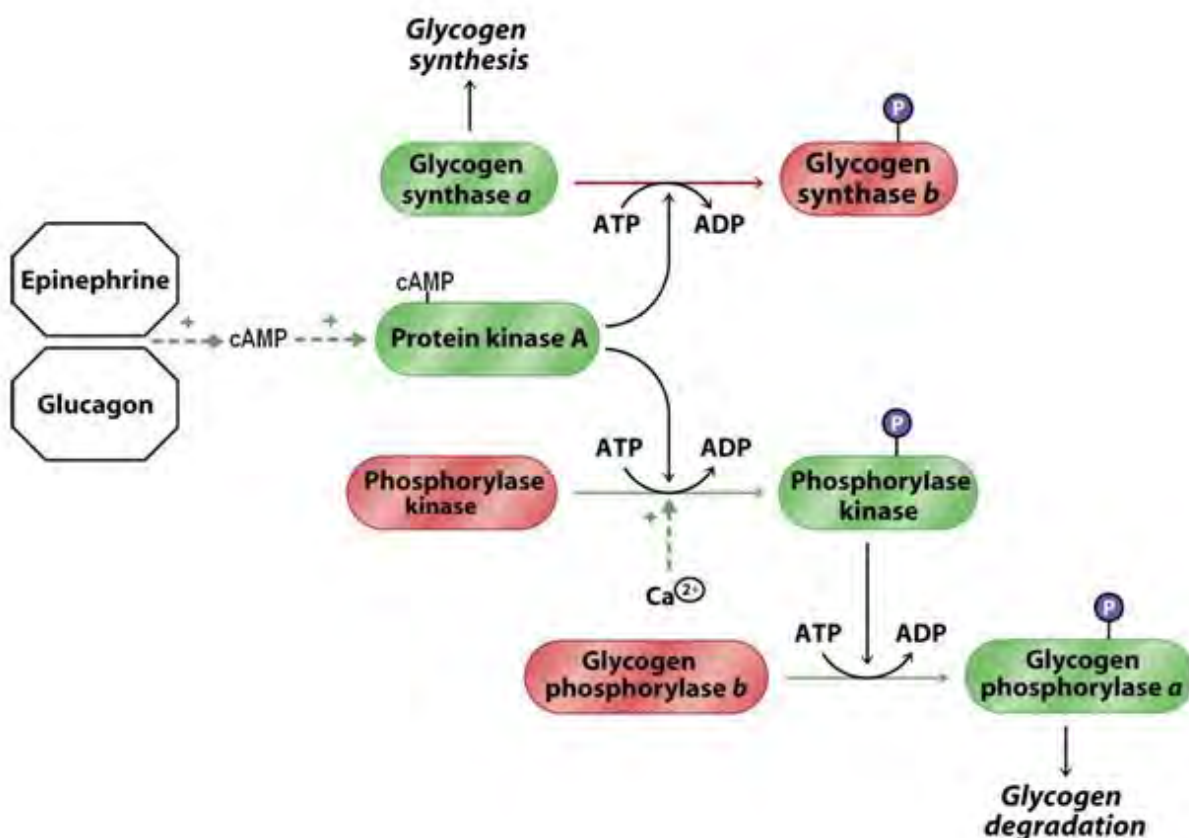
Pour la **glycogène phosphorylase**, c'est le contraire :

- **Active** sous forme **phosphorylée**.
- **Inactive** sous forme **déphosphorylée**.

Quand il y a sécrétion du Glucagon ou de l'Adrénaline, ceux-ci si vont activer au niveau du foie une protéine kinase AMPc dépendante, qui va phosphoryler la glycogène synthase, qui sera donc inhibée.

En même temps, cette protéine kinase AMPc dépendante va phsophoryler une **phosphorylase kinase B** (forme inactive) pour la transformer en **phosphorylase kinase A** (forme active). Cette phosphorylase kinase A va phosphoryler la glycogène phosphorylase, et donc celle-ci sera activée.

En résumé, le glucagon et l'adrénaline stimulent la glycogénolyse et inhibent la glycogénogenèse.



Remarque : Pour plus de détails, lisez ce qui suit :

Il faut savoir que la glycogène phosphorylase, que ce soit au niveau du muscle ou du foie, possède 2 formes :

- La forme a (active), elle est phosphorylée.
- La forme b (pratiquement inactive), elle est déphosphorylée.

Ces 2 formes s'inter-convertissent grâce à l'action de deux enzymes :

- La phosphorylase kinase (passage de la forme inactive à la forme active par phosphorylation).
- La phosphorylase phosphatase (hydrolyse du groupement phosphate).

La phosphorylase kinase qui phosphoryle la phosphorylase hépatique ou musculaire existe aussi sous deux formes : l'une active (phosphorylée) et l'autre inactive (déphosphorylée). L'inter-conversion entre la forme inactive et la forme active est assurée par une protéine kinase.

La protéine kinase est formée de deux sous-unités dont l'une est catalytique (active) et l'autre régulatrice. La forme inactive est l'assemblage des deux sous-unités, la sous unité régulatrice masquant le site catalytique de la sous-unité active. L'activation de la protéine kinase est assurée par l'AMPc (AMP cyclique) qui en se combinant à la partie régulatrice libère le site catalytique de la sous-unité active.

L'AMPc est formé dans le cytosol à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase membranaire, qui est activée par deux hormones principales : adrénaline (épinéphrine) ou le glucagon.

Donc, si on essayait de résumer ce mécanisme :

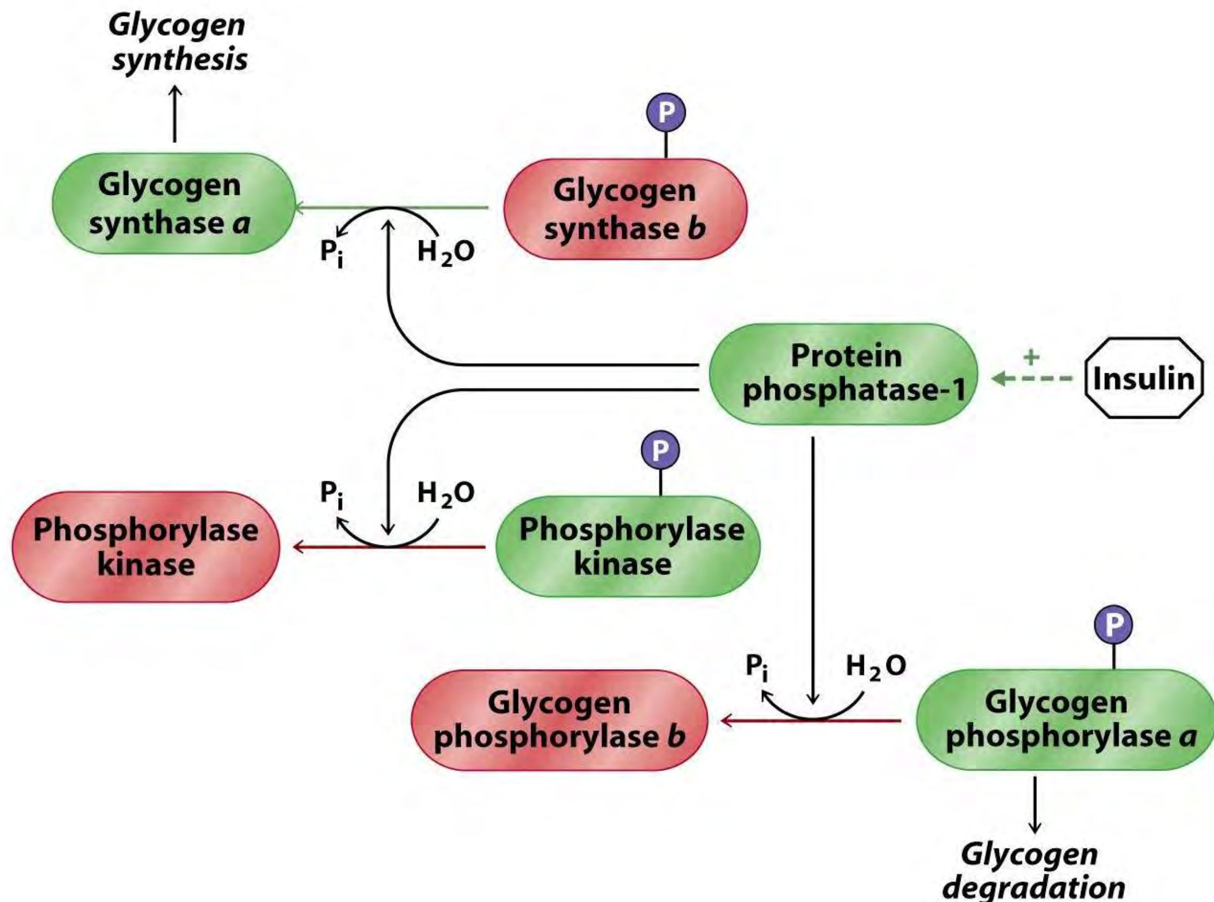
- La fixation de chacune des hormones sur son récepteur membranaire spécifique entraîne l'activation d'une adénylate cyclase (adénylcyclase) membranaire.
- L'adénylate cyclase activée catalyse, par hydrolyse de l'ATP, la formation de l'AMP cyclique (AMPc), considéré comme un second messager.
- L'AMPc se fixe sur une protéine kinase A (AMPc dépendante) et se combine à la sous-unité régulatrice pour libérer la sous-unité catalytique (Protéine kinase A active).
- La protéine kinase A (active) phosphoryle, en présence de l'ATP, la phosphorylase kinase qui devient active sous forme phosphorylée.
- Enfin cette dernière phosphoryle la glycogène phosphorylase en la faisant passer de la forme (b) à la forme (a) qui catalyse la phosphorolyse du glycogène.

Fin de la remarque.

Si le taux de glucose sanguin est haut, c'est l'insuline sera excrété, ce qui va activer la protéine phosphatase 1. Celle si va déphosphoryler la glycogène synthase, qui sera donc activée.

Cette protéine phosphatase 1, va elle aussi déphosphoryler la glycogène phosphorylase, qui sera donc inhibée. Mais encore, elle va déphosphoryler la **phosphorylase kinase A** (forme active), qui se transforme en **phosphorylase kinase B** (forme inactive), et ne pourra donc plus phosphoryler la glycogène phosphorylase.

En résumé, l'insuline stimule la glycogénogenèse et inhibe la glycogénolyse.



Remarque : Pour le mécanisme d'action de l'insuline (tyrosine kinase ect..), voir page suivante.

La régulation de la synthèse du glycogène est assurée par la possibilité pour la **glycogène synthase** d'exister sous deux formes :

- **forme active :** Déphosphorylée.
- **forme inactive :** Phosphorylée.

L'inter-conversion entre les deux formes est sous le contrôle d'une protéine phosphatase insulino-dépendante et de la protéine kinase A.

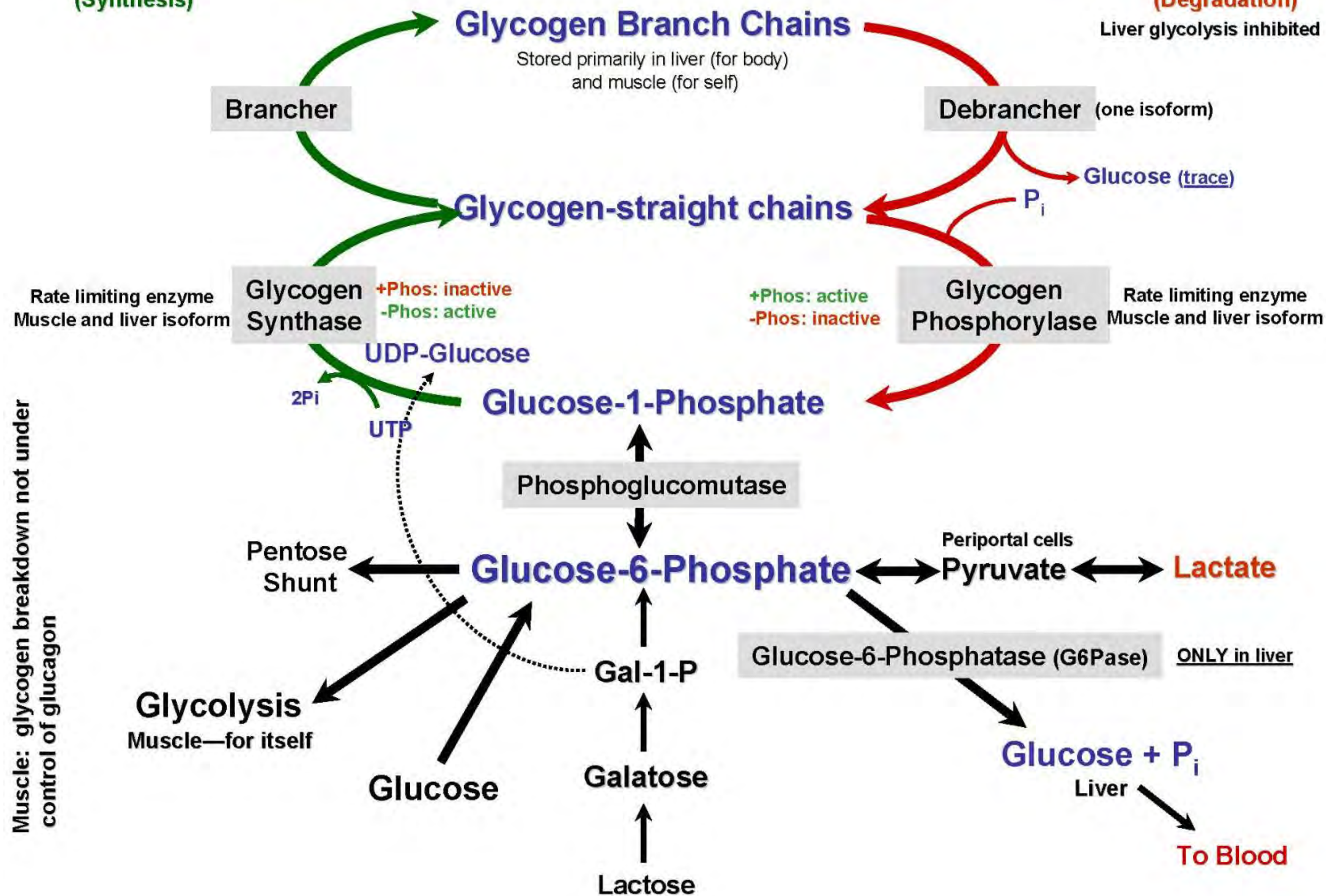
L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par l'insuline, qui est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Les molécules indispensables dans le mécanisme sont les suivantes :

- **Une protéine phosphatase :** elle devient active par phosphorylation catalysée par une protéine kinase insulino-dépendante.
- **La phosphatase kinase** mentionnée ci-dessus : elle est l'avant-dernière étape d'une série de réactions de phosphorylations initiées par la tyrosine kinase du récepteur catalytique de l'insuline.
- **Le récepteur catalytique de l'insuline**, constitué de 4 sous unités protéiques dont 2 enchâssées dans la membrane de la cellule-cible. Le dimère α2 forme le domaine de fixation de l'hormone. Le dimère β2 possède sur chaque sous-unité, sur la face interne de la membrane, une tyrosine kinase.

Le mécanisme de l'activation de la glycogène synthase se résume ainsi :

- L'insuline se fixe sur son récepteur et forme un complexe récepteur-insuline. La tyrosine kinase du récepteur phosphoryle une tyrosine spécifique de chaque sous-unité β (autophosphorylation).
- La tyrosine kinase phosphoryle ensuite la tyrosine d'un premier substrat protéique appelé IRS-1 (Insulin receptor substrate 1). IRS-1 va initier une série de réactions de phosphorylations en cascade dont la dernière étape est l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante).
- Cette dernière déphosphoryle la glycogène synthase (rendue inactive par phosphorylation par la protéine kinase A) et lui restitue son activité. La synthèse du glycogène est ainsi initiée ou relancée. D'autre part, cette phosphatase va déphosphoryler la glycogène phosphorylase kinase et la glycogène phosphorylase. La déphosphorylation de ces deux dernières enzymes inhibe la dégradation du glycogène
- Il faut ajouter que l'insuline favorise l'activité de l'estérase qui hydrolyse AMPc en AMP, ce qui réduit la teneur de la protéine kinase A active et, par voie de conséquence, favorise la synthèse du glycogène

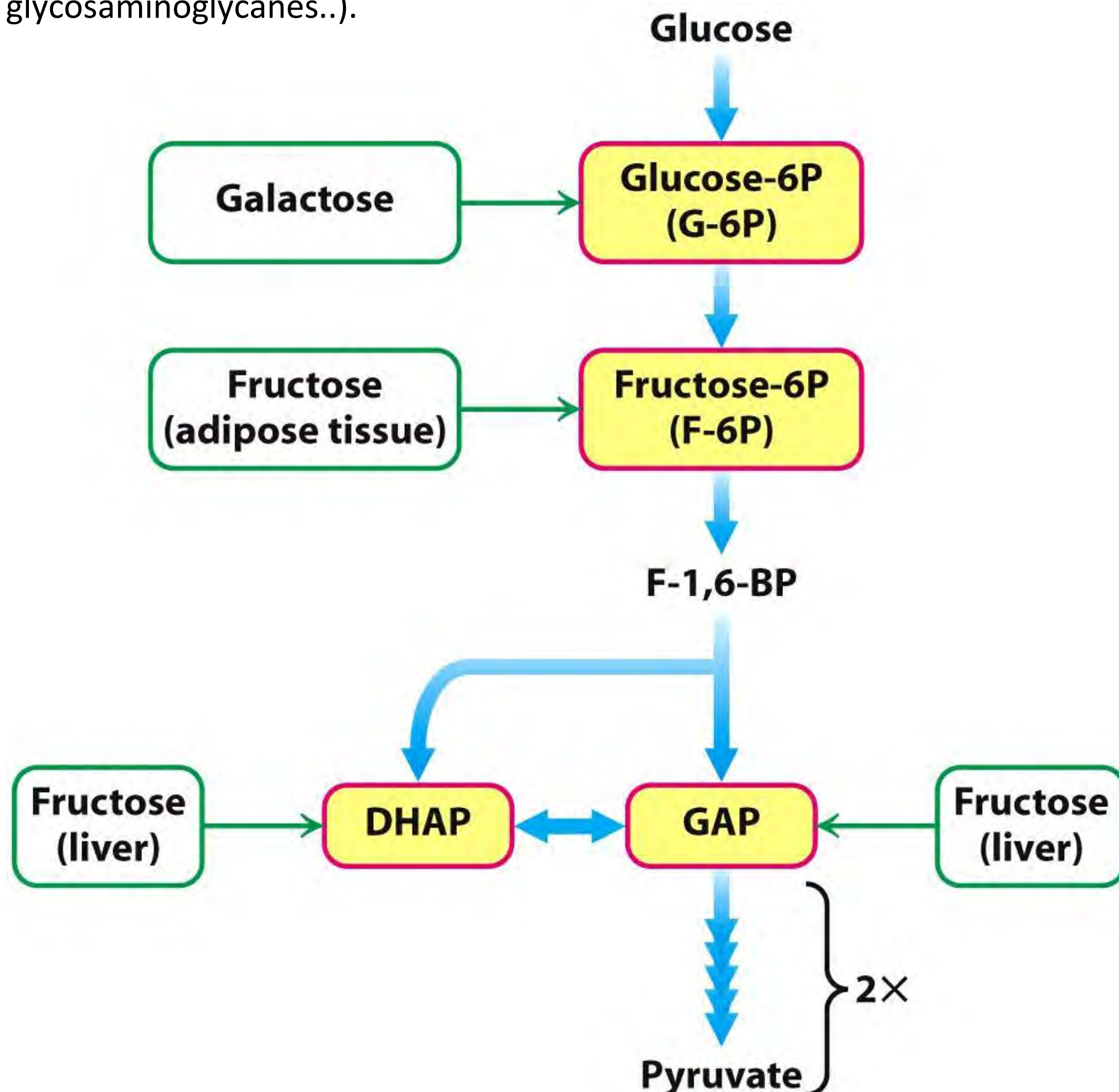
Fin de la remarque.


Glycogen Synthesis/Degradation
High I/G
(Synthesis)
Low I/G
(Degradation)
Liver glycolysis inhibited
Glycogen Branch Chains
Stored primarily in liver (for body)
and muscle (for self)
Brancher
Debrancher
(one isoform)
Glucose (trace)
Pi
Glycogen-straight chains
Rate limiting enzyme
Muscle and liver isoform
Glycogen Synthase
+Phos: inactive
-Phos: active
+Phos: active
-Phos: inactive
Glycogen Phosphorylase
Rate limiting enzyme
Muscle and liver isoform
UDP-Glucose
2Pi
UTP
Glucose-1-Phosphate
Phosphoglucomutase
Muscle: glycogen breakdown not under control of glucagon
Pentose Shunt
Glucose-6-Phosphate
Periportal cells
Pyruvate
Lactate
Glucose-6-Phosphatase (G6Pase)
ONLY in liver
Gal-1-P
Glycolysis
Muscle—for itself
Glucose
Galatose
Lactose
Glucose + Pi
Liver
To Blood

10- La glucogenèse ou l'inter-conversion des oses :

10.1- Introduction et définition :

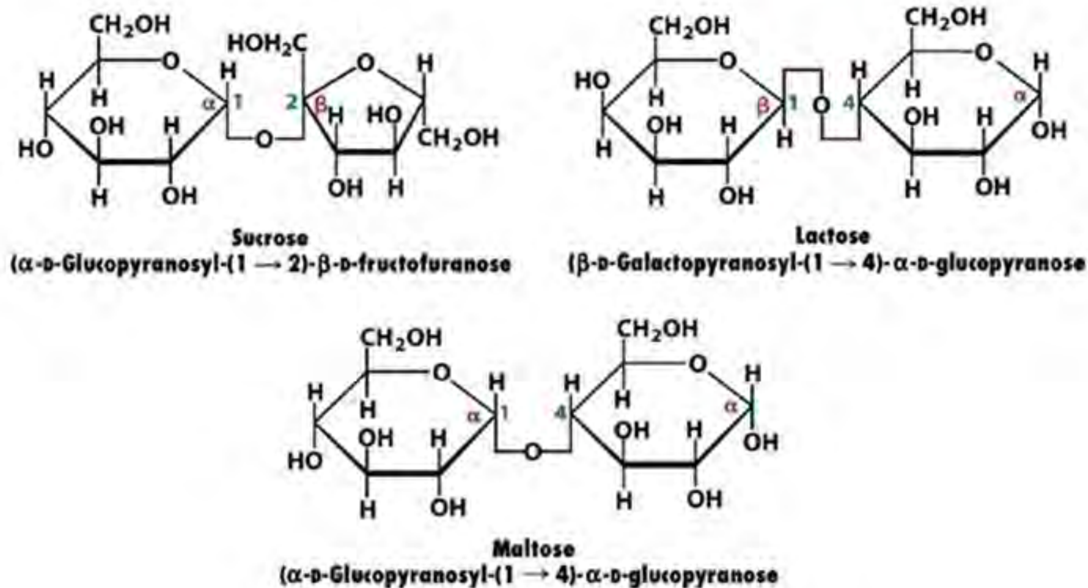
Le glucose est le glucide le plus consommé par les humains, mais les autres monosaccharides sont utilisés à des proportions non négligeables et ont une importante contribution dans le métabolisme énergétique, à leur tête le **Fructose** et le **Galactose**. De plus, ils entrent dans la formation de nombreuses molécules d'intérêt biologique (glycolipides, glycoprotéines, glycosaminoglycanes..).



La biosynthèse du glucose à partir de ces composés glucidiques (principalement le Fructose, le Galactose et le Mannose) est la **Glucogenèse**.

Elle se déroule en grande partie dans le foie, et n'est **soumise à aucune régulation**.

Rappel sur la structure des principaux disaccharides :



10.2- Vue d'ensemble :

Trehalose
trehalase
Lactose
lactase
D-Galactose
D-Glucose
Glycogen; starch
P_i
phosphorylase
UDP-galactose
Sucrose
sucrase
Glucose 1-phosphate
UDP-glucose
ATP
hexokinase
phosphogluco-mutase
D-Mannose
D-Fructose
Glucose 6-phosphate
ATP
hexokinase
ATP
hexokinase
ATP fructokinase
Fructose 6-phosphate
Mannose 6-phosphate
phosphomannose isomerase
Fructose 1-phosphate
fructose 1-phosphate aldolase
Fructose 1,6-bisphosphate
Glyceraldehyde + Dihydroxyacetone phosphate
ATP
triose kinase
triose phosphate isomerase
Glyceraldehyde 3-phosphate

10.3- Métabolisme du Fructose :

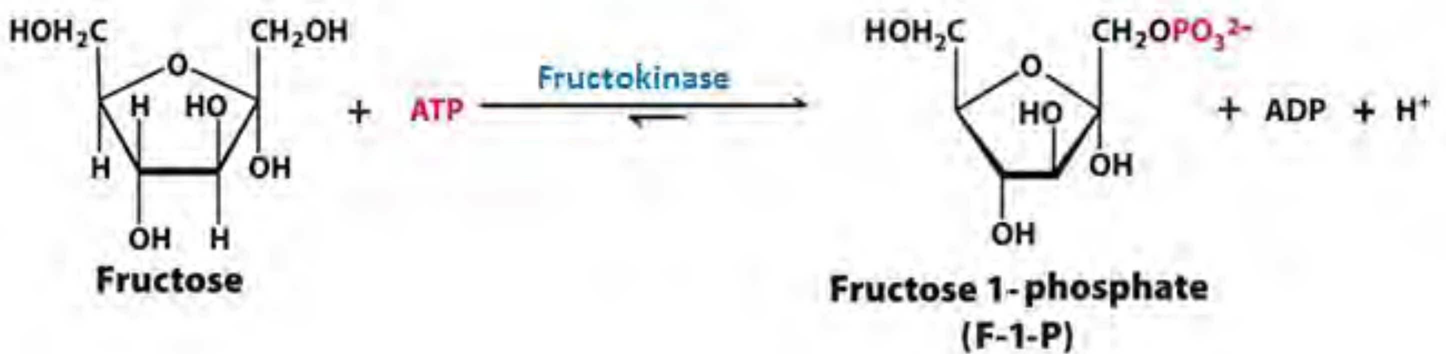
Le fructose est un cétohexose apporté par l'alimentation (abondant dans les fruits et le miel) sous forme libre ou de Saccharose.
Son entrée dans les cellules n'est pas insulino-dépendante, elle est facilitée par des transporteurs notamment les GLUT2 et GLUT5.

Son métabolisme est essentiellement Hépatique, il rejoint la glycolyse au niveau des trioses phosphates. C'est un sucre énergétique par excellence, car son métabolisme est :

- Plus rapide que celui du glucose.
- Indépendant du statut nutritionnel et hormonal.

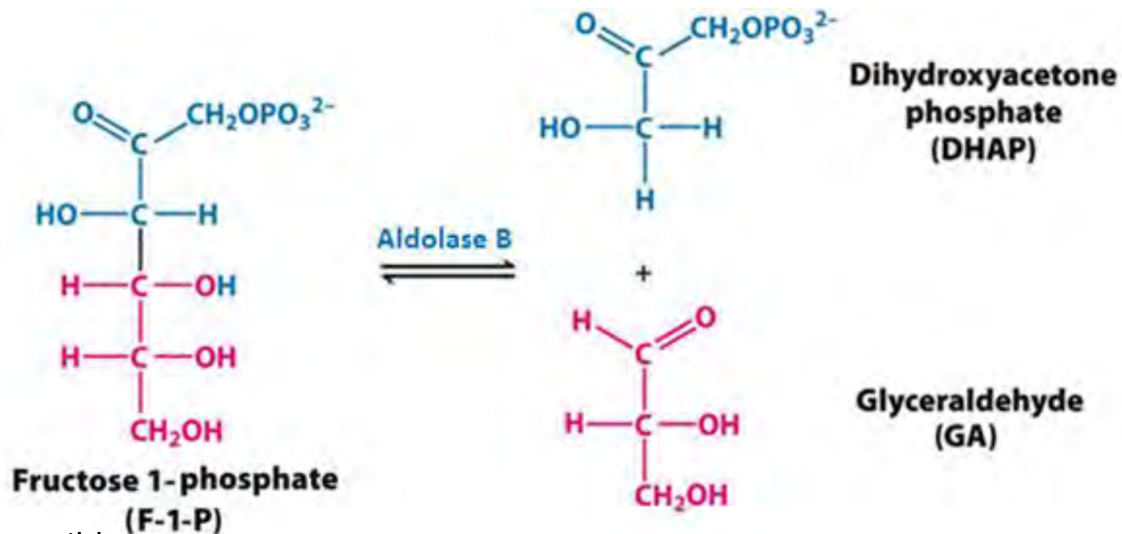
Les étapes de son métabolisme sont :

10.3.1- Phosphorylation du Fructose :



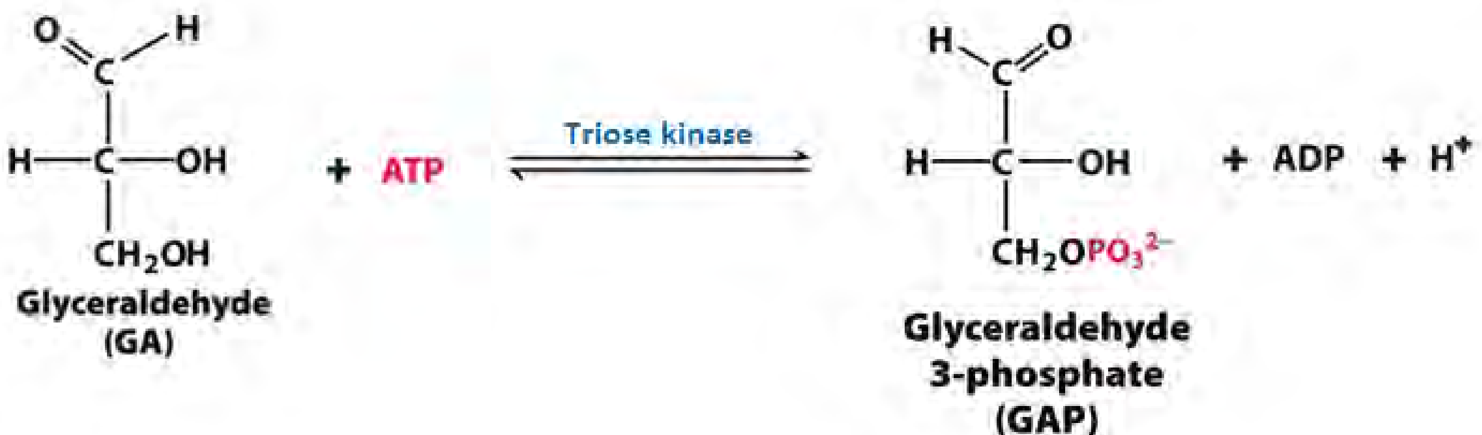
- Irréversible.
- Activation du Fructose sous forme **phosphorylée** ce qui l'empêche quitter la cellule.
- La **Fructokinase** est l'enzyme principale de la phosphorylation du fructose dans le foie. La phosphorylation du fructose en fructose 6-P peut être catalysée par l'**Hexokinase**, cependant elle a une **affinité faible** (c'est à dire un Km élevé) pour le fructose, en plus d'être saturée par le Glucose. Dans les muscles, ou la Fructokinase est absente, seule l'Hexokinase intervient.
- Consomme **1 ATP**.

10.3.2- Clivage du Fructose 1-P en Trioses :

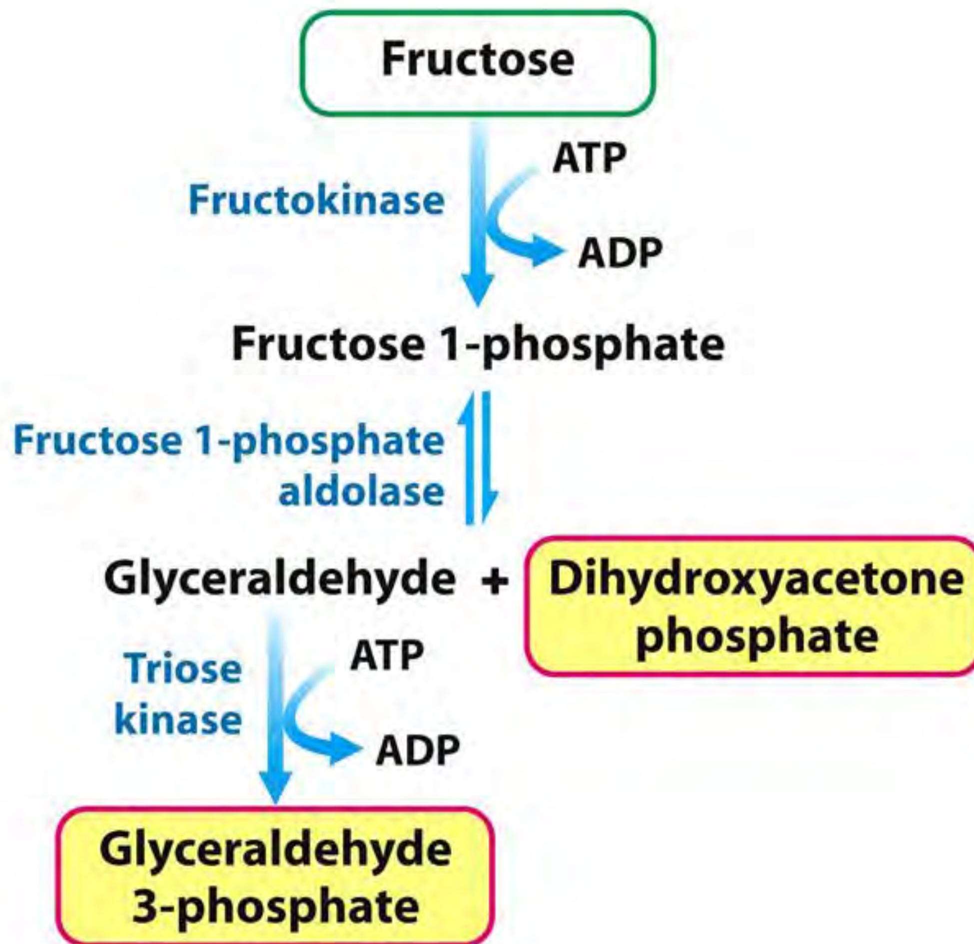


- Réversible.
- Catalysée par la **Fructose-1-P Aldolase** = Aldolase 2 ou B.
- Formation de **2 trioses**, dont un est phosphorylé :
  - 1 Cétose le **Dihydroxyacétone Phosphate** (DHAP).
  - 1 Aldose le **Glycéraldéhyde** (GA).

10.3.3- Phosphorylation du GA en GA3P :



- **Irréversible**.
- Catalysée par une **Triose Kinase**.
- Phosphorylation du **GA** en **GA3P**, second triose phosphate intermédiaire de la Glycolyse.
- Consomme **1 ATP**.



Remarque : Le bilan énergétique à partir du fructose est le même qu'à partir du glucose.

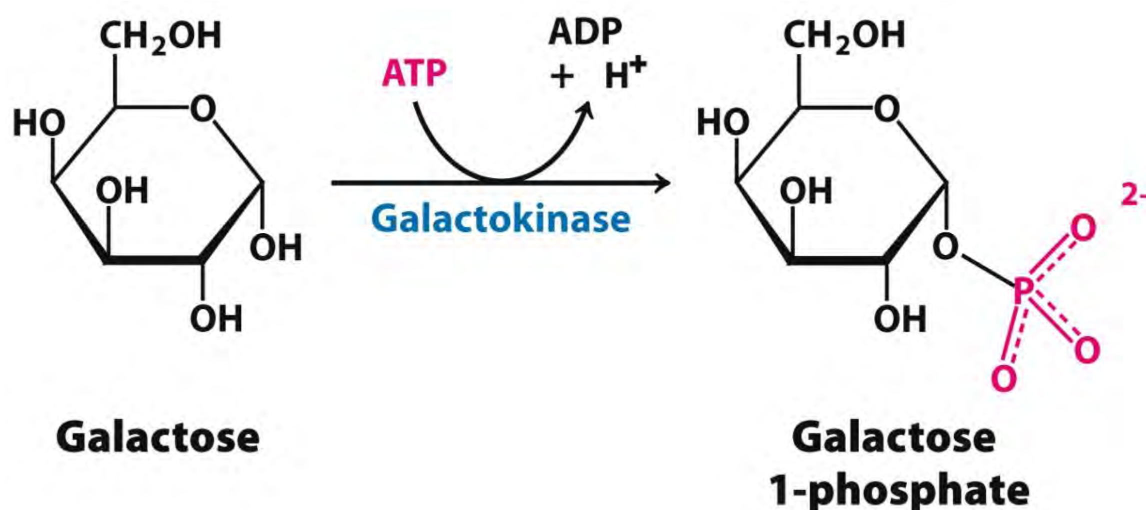
10.5- Métabolisme du Galactose :

Le galactose est un aldohexose, épimère en C_4 du glucose, apporté dans l'alimentation sous forme de lactose, de polyosides, ou d'hétérosides (glycoprotéines, glycolipides..). Il est très rare de le trouver sous forme libre. Son dans les cellules elle aussi n'est pas insulino-dépendante, elle est facilitée par des transporteurs comme les GLUT1 et GLUT2.

Son métabolisme est essentiellement hépatique, il joue un rôle important dans la composition des lipides cérébraux (cérébrosides) et la constitution des MPS (mucopolysaccharides = glycosaminoglycannes). En plus de son rôle structural il intervient dans le métabolisme énergétique, surtout chez le nourrisson où l'alimentation est exclusivement lactée. Il rejoint de nombreuses voies métaboliques comme la glycolyse ou la glycogénogenèse.

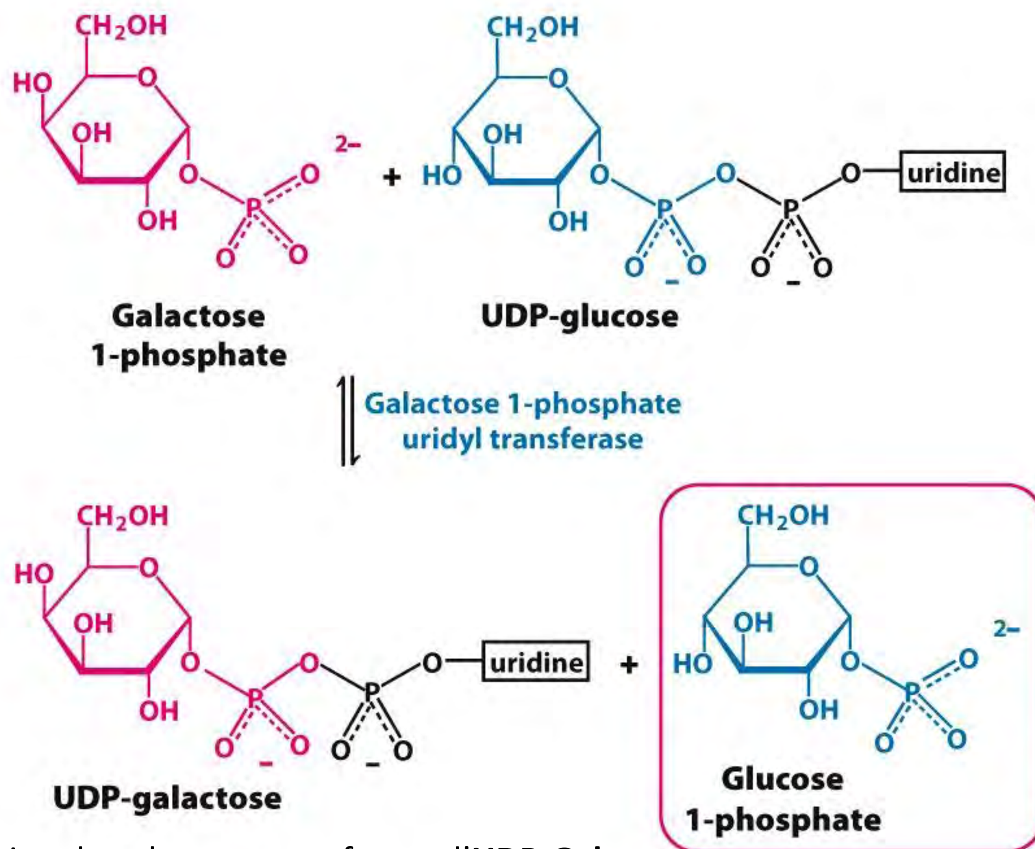
Les étapes de son métabolisme sont :

10.5.1- Phosphorylation du Galactose :



- **Irréversible**.
- Phosphorylation du Galactose en **Galactose-1P**.
- Catalysée par **Galactokinase**. Il peut aussi phosphorylé sur le carbone 6 par l'**hexokinase**, mais pour les mêmes raisons que le fructose, celui-ci est pris en charge par la galactokinase.
- Consomme **1 ATP**.

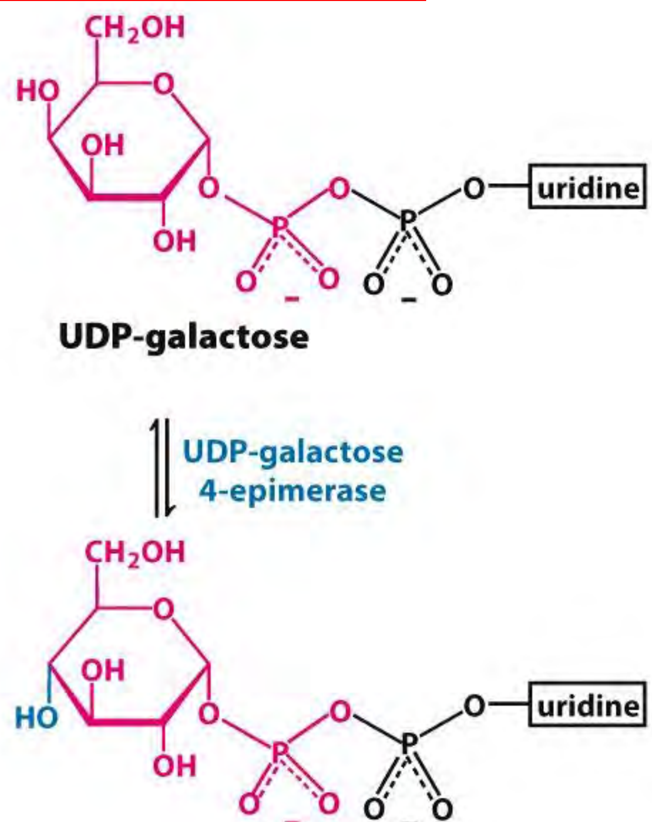
10.5.2- Formation de l'UDP-Galactose :



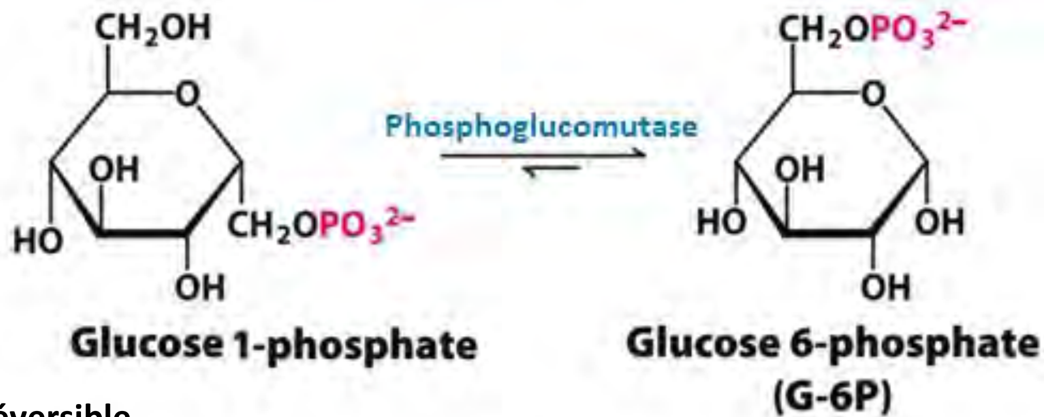
- Activation du galactose sous forme d'**UDP-Galactose**.
- Catalysée par l'**UDP-Galactose1-P uridyl transférase**.

10.5.3- Epimérisation de l'UDP-Galactose en UDP-Glucose :

- **Réversible**.
- Epiméristaion de l'UDP-Galactose en **UDP-Glucose**.
- Catalysée par l'**UDP-Galactose épimérase**.

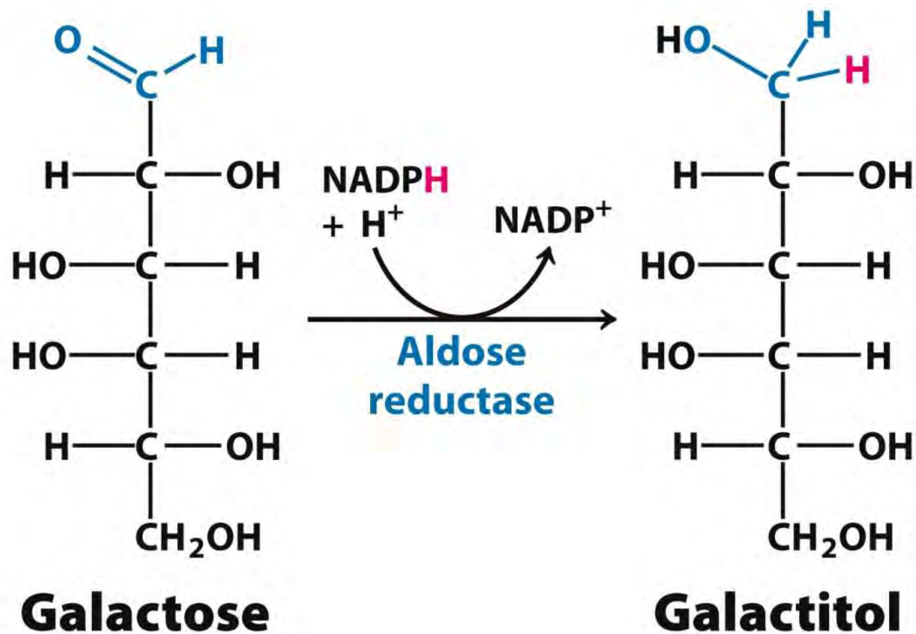


10.5.4- Isomérisation du Glucose-1-P en Glucose-6-P :



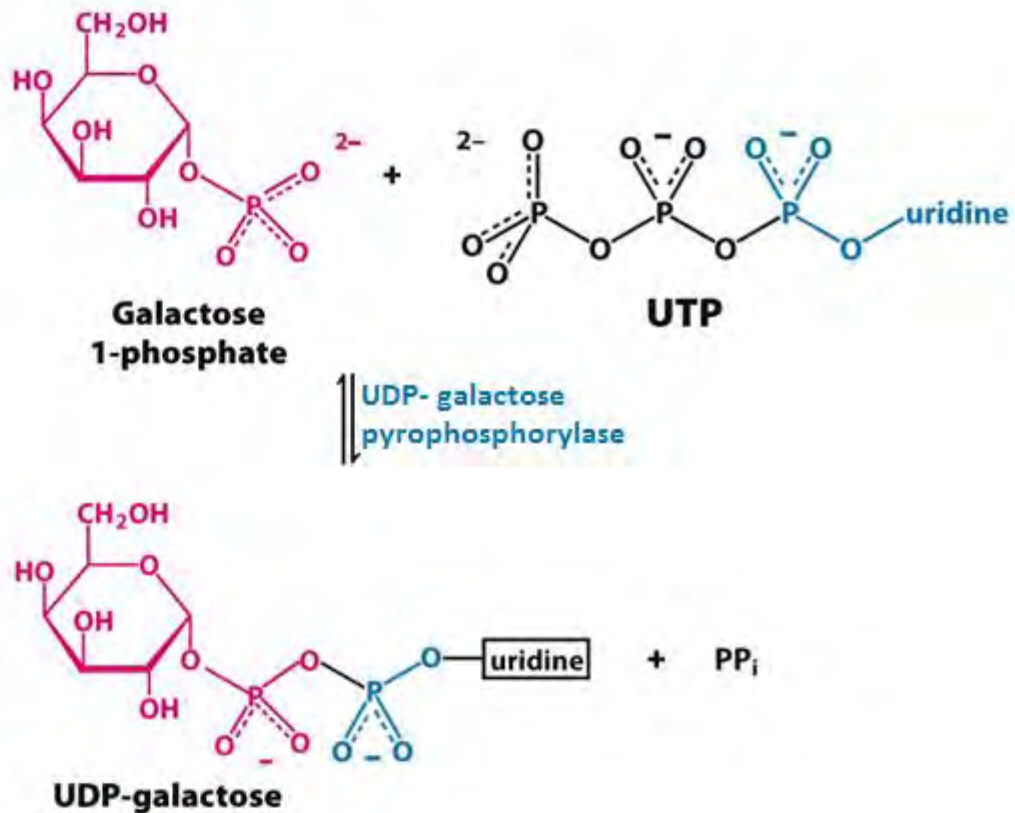
- **Réversible**.
- Isomérisation du Glucose-1-P en **Glucose-6-P**.
- Catalysée par la **Phosphoglucomutase**.

10.5.5- Autre voie possible, formation du Galactitol :



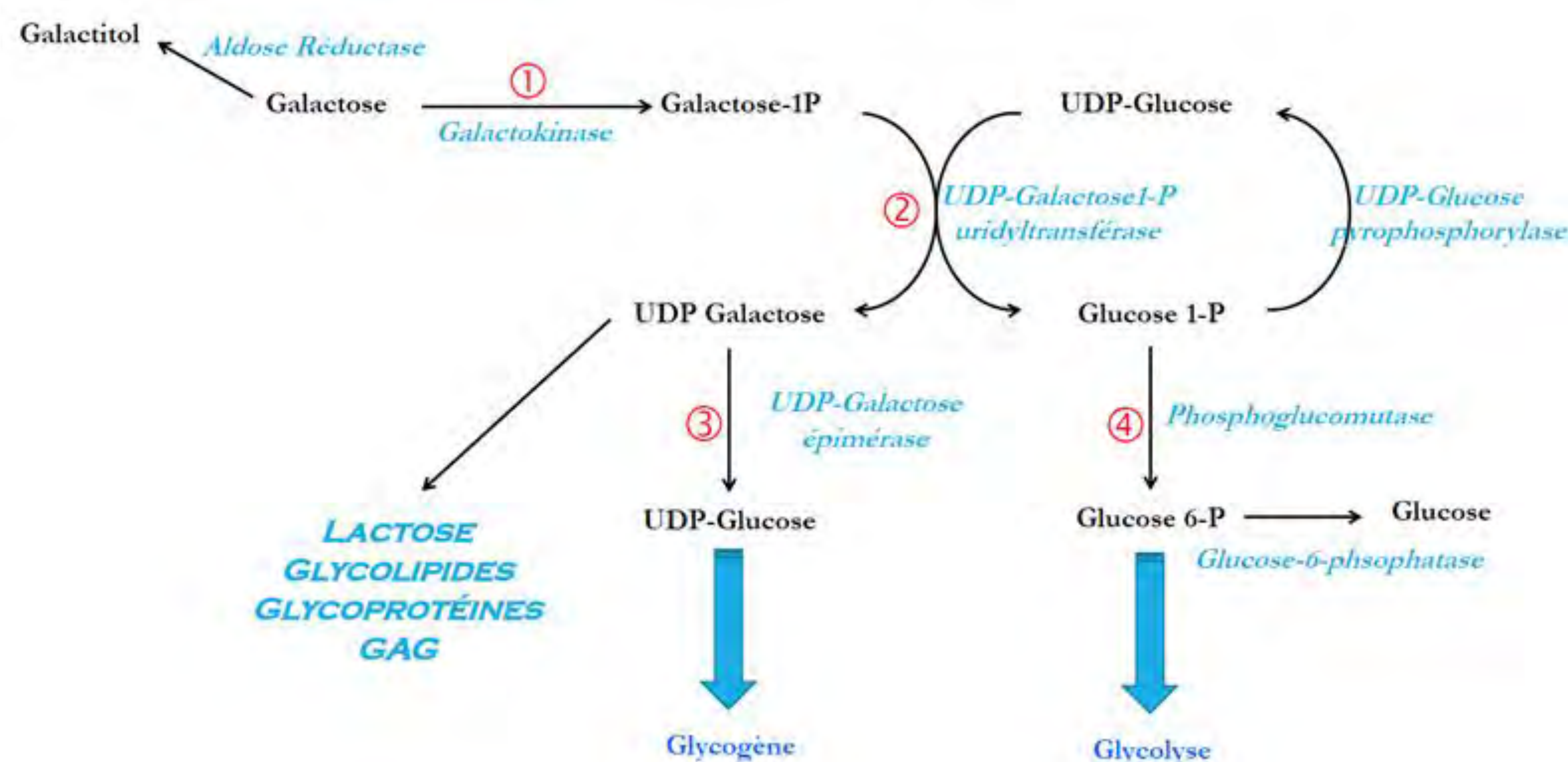
- Voie mineure.
- Réduction du Galactose en **Galactitol** (ou **dulcitol**).
- Celui-ci pourrait avoir un rôle dans les réactions inflammatoires.

10.5.6- Formation de l'UDP-galactose :



- Intermédiaire important de la synthèse des polysaccharides.

10.6- Bilan :



Galactose
Galactokinase
ATP
ADP
Galactose-1-phosphate
UDP-Galactose
NAD+
UDP-galactose -4-epimerase
UDP-Glucose
Inorganic pyrophosphatase
PP_i
2 P_i
Galactose-1-phosphate uridylyl transferase
UDP-Glucose pyrophosphorylase
UTP
Glycogen synthase
UDP
Glucose-1-phosphate
6-Phosphogluconate
6-Phosphoglucono -lactonase
H^+
H_2O
6-Phosphoglucono-δ-lactone
$NADP^+$
6-Phosphogluconate dehydrogenase
NADPH
CO_2
Glucose
Glucose-6-phosphate dehydrogenase
$NADPH + H^+$
$NADP^+$
P_i
ATP
Glucose-6-phosphatase
Hexokinase, Mg^{2+}
H_2O
ADP
Ribulose-5-phosphate
Ribulose-5-phosphate epimerase
Ribulose-5-phosphate isomerase
Xylulose-5-phosphate
Glucose-6-phosphate
Phosphoglucomutase
Ribose-5-phosphate
Transketolase
Transketolase
Erythrose-4-phosphate
Phosphoglucose isomerase
P_i
Glycogen phosphorylase
Glycogen (less branched)
α(1,4→1,6) transglycosylase
α(1→4) transglycosylase
Glycogen (more branched)
Glyceraldehyde-3-phosphate
Sedoheptulose-7-phosphate
Transaldolase
Fructose-6-phosphate
Phosphomannose isomerase
P_i
ATP
Fructose-1,6-bisphosphatase
Phosphofructokinase, Mg^{2+}
H_2O
ADP
Mannose-6-phosphate
ADP
ATP
Hexokinase, Mg^{2+}
Mannose
Fructose
ATP
Fructokinase (in liver only)
ADP
Mg^{2+}, Hexokinase (in muscle only)
ATP
ADP
Fructose-1,6-bisphosphate
Type A aldolase
Fructose-1-phosphate
Type B aldolase
Dihydroxyacetone-phosphate
Triose Phosphate Isomerase
Glyceraldehyde-3-phosphate
P_i
NAD^+
P_i
NAD^+
Gylceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
$NADH + H^+$
$NADH + H^+$
Glyceraldehyde
Glyceraldehyde kinase
ATP
ADP
NADH
NAD^+
Alcohol Dehydrogenase
NADH
NAD^+
glycerol phosphate dehydrogenase
Glycerol
ATP
ADP
Glycerol kinase
Glycerol-3-phosphate
1,3-Bisphosphoglycerate
Bisphosphoglycerate mutase
ADP
ADP
Phosphoglycerate kinase
ATP
ATP
2,3-Bisphosphoglycerate
H_2O
2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase
P_i
3-Phosphoglycerate
Phosphoglycerate mutase
2-Phosphoglycerate
Enolase
CO_2
Phosphoenolpyruvate
ADP
Pyruvate kinase
ATP
GDP
Phosphoenolpyruvate carboxykinase
GTP
Lactate dehydrogenase
NAD^+
NADH
Pyruvate
Lactate
NAD^+
NADH
Citric acid cycle
Oxaloacetate
HCO_3^-
CO_2
Pyruvate decarboxylase
Pyruvate carboxylase
ADP + P_i
ATP
Acetaldehyde
Alcohol dehydrogenase
NADH
NAD^+
Ethanol



IV- Régulation de la glycémie :

1- Introduction :

Au cours des 24h, l'organisme passe par 3 états qui se succèdent selon le rythme des repas, tout en se chevauchant notablement :

- **L'état post-prandial :** Suit immédiatement le repas et dure environ 4 heures. Durant cette phase, les glucides alimentaires comme nous l'avons vu subissent une hydrolyse enzymatique dans le tube digestif, les monosaccharides produits sont ensuite absorbés pour se retrouver dans la circulation générale, via le système porte. Chez le sujet sain, la glycémie y décrit un pic hyperglycémique puis regagne la ligne basale. La régulation glycémique est ainsi assurée par la sécrétion d'insuline et la réduction concomitante de la glucagonémie.

- **L'état post absorptif (état basal) :** Correspond à l'intervalle de temps qui succède à l'état postprandial et s'étend sur les 6 heures suivantes. Pendant cette période, chez le sujet non diabétique, la glycémie se maintient dans des valeurs normales. L'utilisation métabolique du glucose est compensée progressivement par une production de glucose endogène par glycogénolyse hépatique.

- **L'état de jeûne proprement dit :** Il débute à la fin de la période post absorptive, soit 10-12h après le début du dernier repas.

Au cours des états post absorptif et de jeûne, la glycémie demeure dans les limites de la normale, grâce à une transition graduelle de la production hépatique du glucose, de la glycogénolyse vers la glyconéogenèse à partir de lactates, d'alanine ou de glycérol…

La régulation de ces mécanismes qui préviennent toute accumulation du glucose après les repas, ou son effondrement de son taux au cours de l'effort musculaire ou du jeûne, est assurée par un ensemble de systèmes permettant l'homéostasie glucidique. On distingue 2 types de régulations :

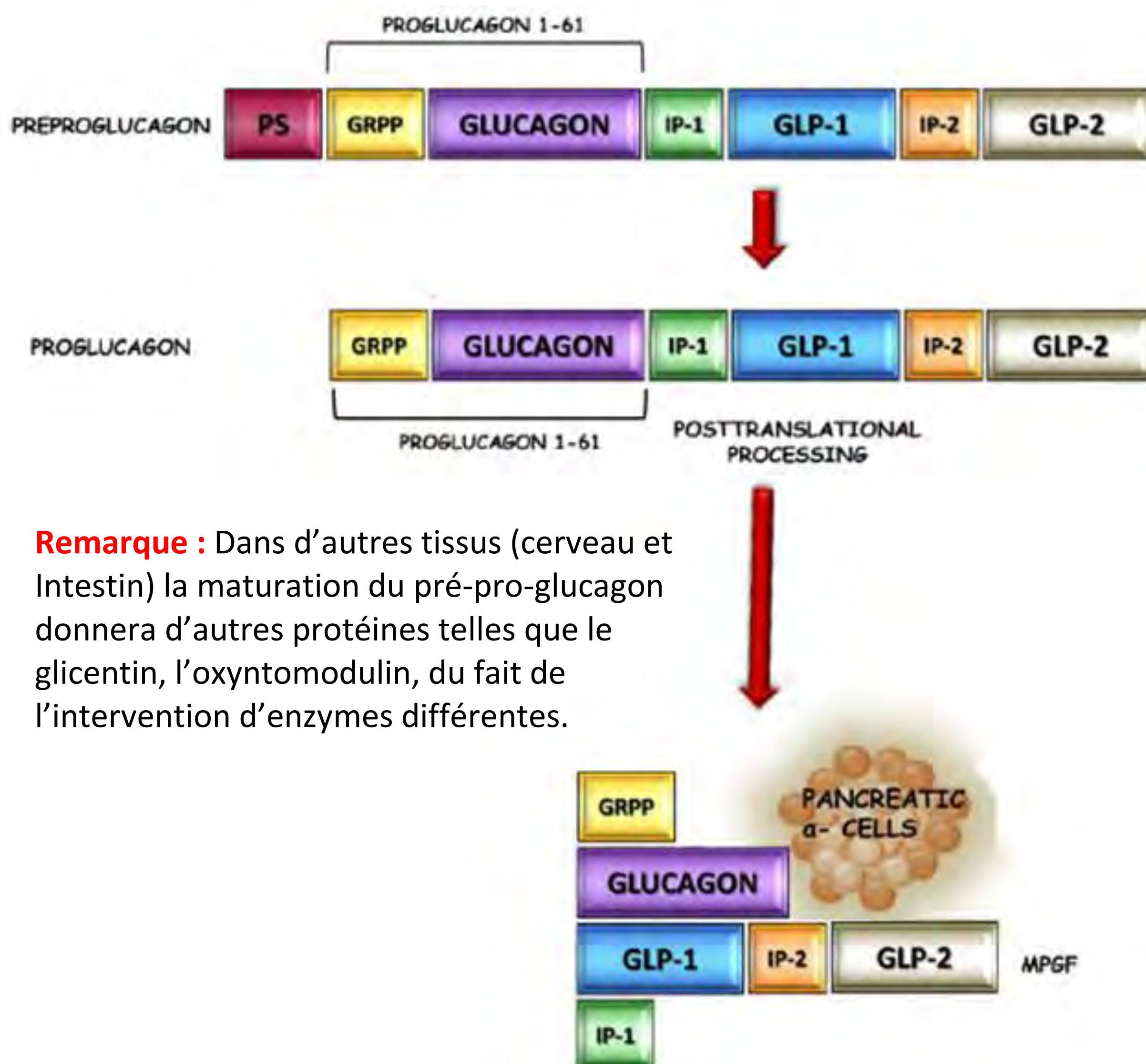
- **La régulation allostérique :** Ce type de régulation intervient dans les conditions basales et fait appel à des enzymes et à des intermédiaires métaboliques.

- **la régulation hormonale :** Elle intervient principalement en dehors des conditions basales et fait appel à deux types d'hormones d'action antagonistes : hypoglycémiante et hyperglycémiante. Le premier type correspond à une seule hormone : l'insuline ; le deuxième type constitue le système dit contra-insulinique.

1- Les hormones hyperglycémiantes :

1.1- Le glucagon :

C'est un peptide de 29 acides aminés de 3.5 KDA, de séquence très constante chez les mammifères. Il est synthétisé par les cellules alpha du pancréas sous forme d'un peptide de 9KDA, qui est appelé pré-pro-glucagon. Après retrait du peptide signal, il y aura formation du pro-glucagon, puis d'autres réactions protéolytiques induiront à la formation du glucagon sous forme mature et d'autres peptides.

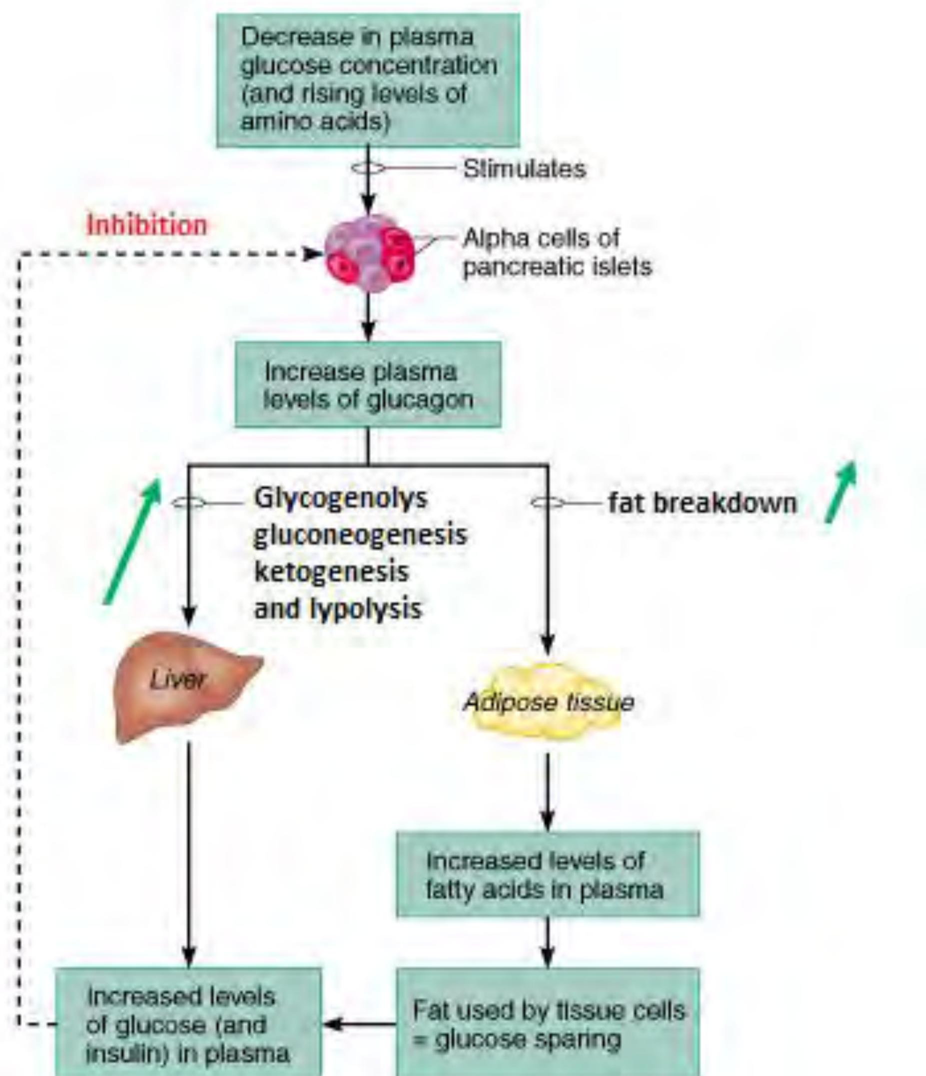


Remarque : Dans d'autres tissus (cerveau et Intestin) la maturation du pré-pro-glucagon donnera d'autres protéines telles que le glicentin, l'oxyntomodulin, du fait de l'intervention d'enzymes différentes.

- Control de sa sécrétion : Le glucagon est secrété en réponse d'une hypoglycémie surtout lorsque l'insulinémie est basse, de plus l'adrénaline et la noradrénaline activent sa sécrétion. Inversement toute hyperglycémie inhibe sa sécrétion surtout en présence d'insuline. Il circule dans le sang sous forme libre (pas besoin de protéine de transport), et sa demi-vie biologique est très courte (environs 6 minutes) car il est rapidement dégradé par le foie et le rein.

- Action : Le rôle du glucagon s'oppose presque constamment à celui de l'insuline. Celui-ci stimule la mobilisation des ressources (glycogène, lipides…) et à court terme est hyperglycémiant. Ses effets s'exècrent sur le foie, ou il stimule la glycogénolyse, la néoglucogenèse, la lipolyse et la cétogenèse, sur le tissu adipeux ou il stimule la lipolyse mais il **n'agit pas sur le muscle**. Il inhibe aussi la glycolyse. Pour finir il est natriurétique (stimule l'élimination du sodium des urines) et augmente la contraction cardiaque.

Remarque : La somatostatine est une hormone produite par les cellules Δ des ilots de Langerhans qui intervient indirectement dans le métabolisme glucidique en inhibant la sécrétion du glucagon et de l'insuline.

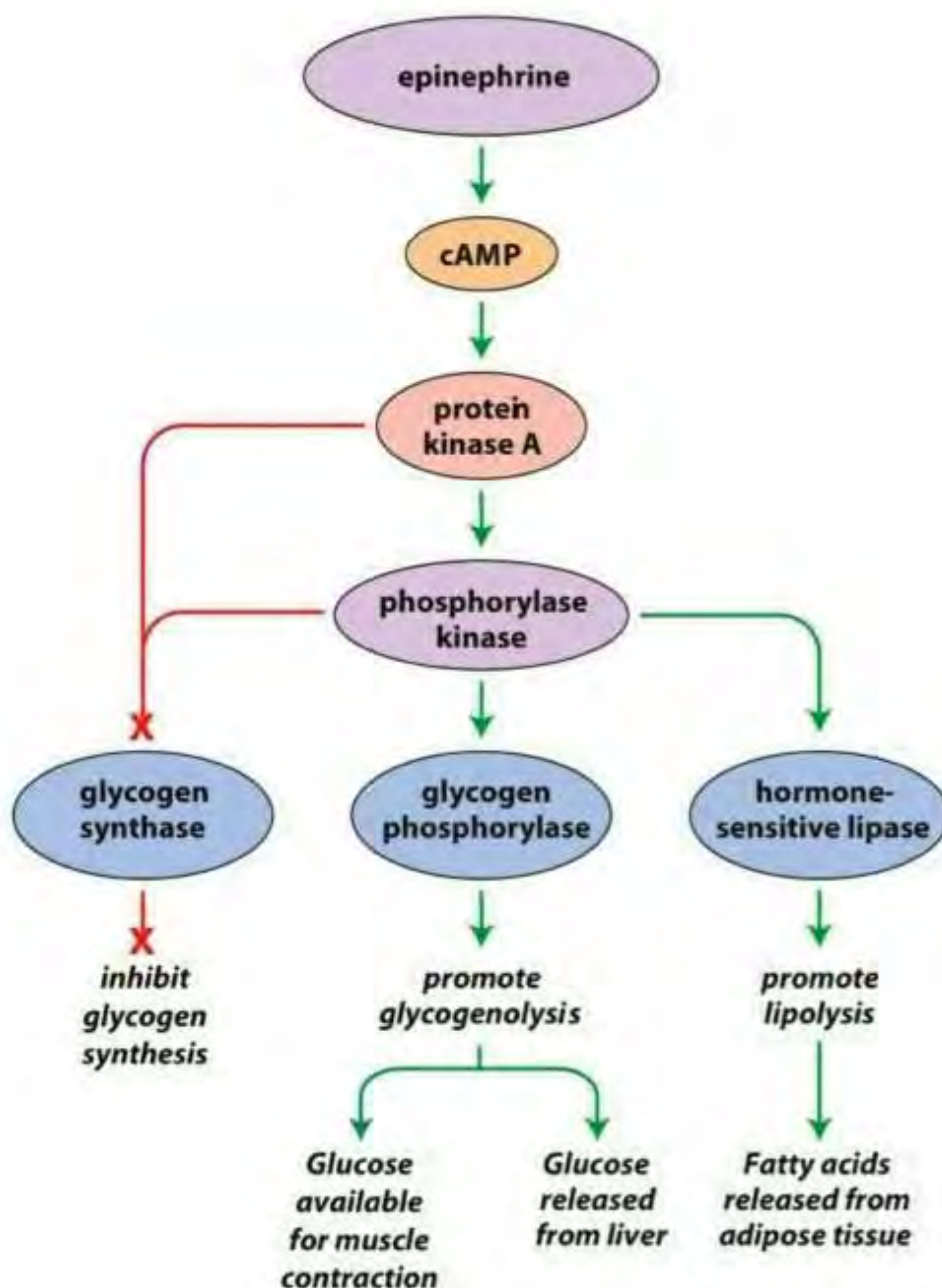


1.2- L'adrénaline (*épinephrine*) :

C'est l'hormone de stress, de colère et de la peur, appartenant à la famille des catécholamines. Elle est synthétisée par la médullosurrénale et agit principalement sur le foie, le muscle et le tissu adipeux. Sa demi-vie est très courte (10 à 20 secondes) et stimule la glycogénolyse et la lipolyse.

Elle agit aussi sur le cœur en augmentant la fréquence cardiaque (tachycardie), ce qui entraine une augmentation de l'oxygène déversé aux tissus.

Son action est rapide mais transitoire, et peut être relayé par l'action des hormones corticosurrénaliennes dont l'action est lente mais durable.



1.3- Glucocorticoïdes surrénaliens :

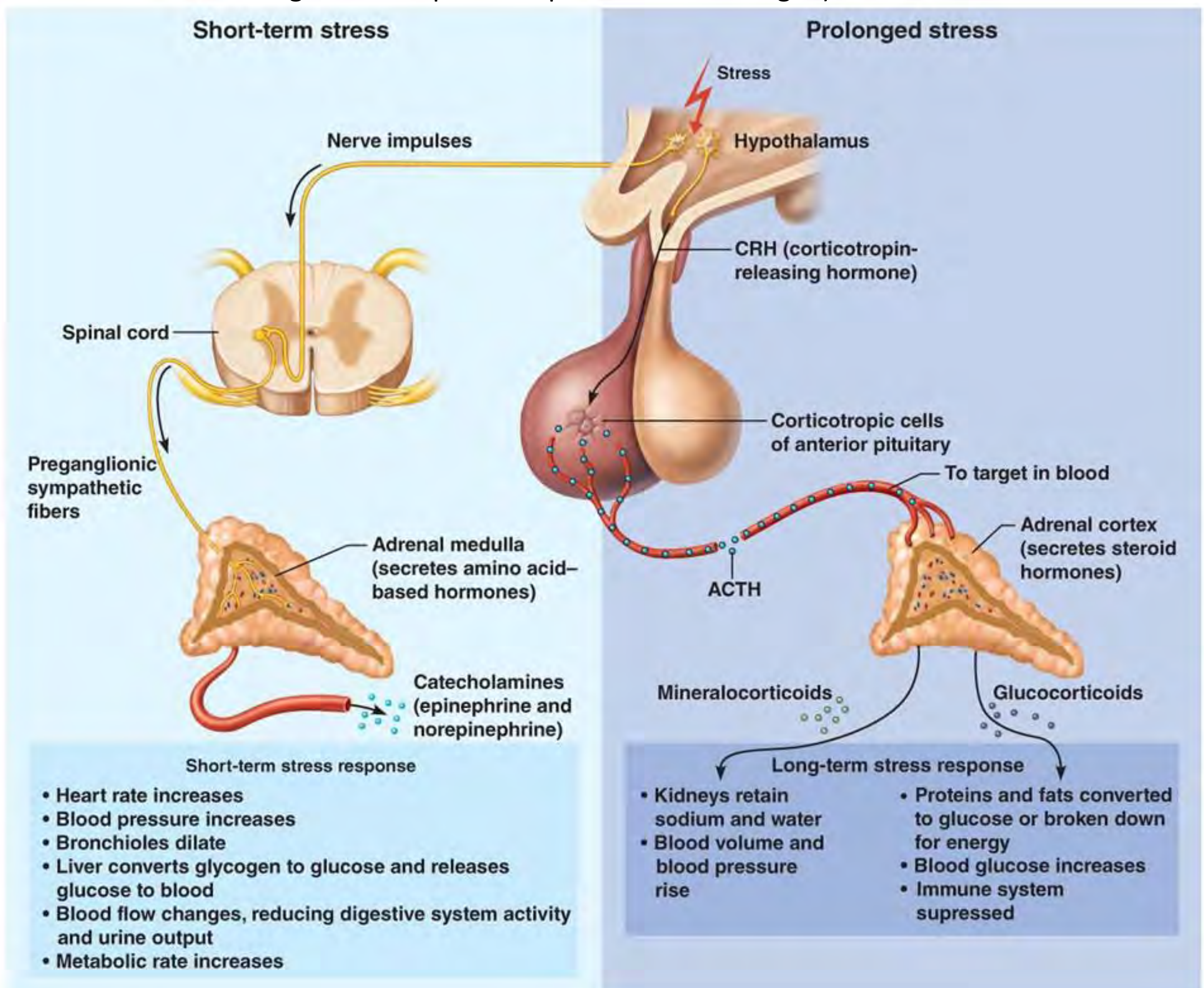
Synthétisés par les corticosurrénales, on retrouve à leur tête le cortisol ; Ils prennent le relai des hormones hyperglycémiantes à action rapide (adrénaline, glucagon) dans les hypoglycémies prolongées en stimulant la néoglucogenèse à partir des lipides mais surtout à partir des protéines.

1.4- L'ACTH (*Adrenocorticotropic hormone*) :

Hormone antéhypophysaire, elle agit par l'**intermédiaire** des glucocorticoïdes (axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien).

Le mode d'action est double :

- Ils se comportent comme des substrats anti-insulinémique en freinant la production d'insuline.
- En agissant sur la néoglucogenèse d'origine protéique, ce qui conduit à un taux de protide bas (concentration des protéines plasmatique) et une balance azotée négative (quantité de protéine entrant dans les tissus est inférieure à la quantité qui est dégradée ou qui sert à produire de l'énergie.).



1.5- La STH (*somatotrophine*) ou GH (*Growth Hormone*) :

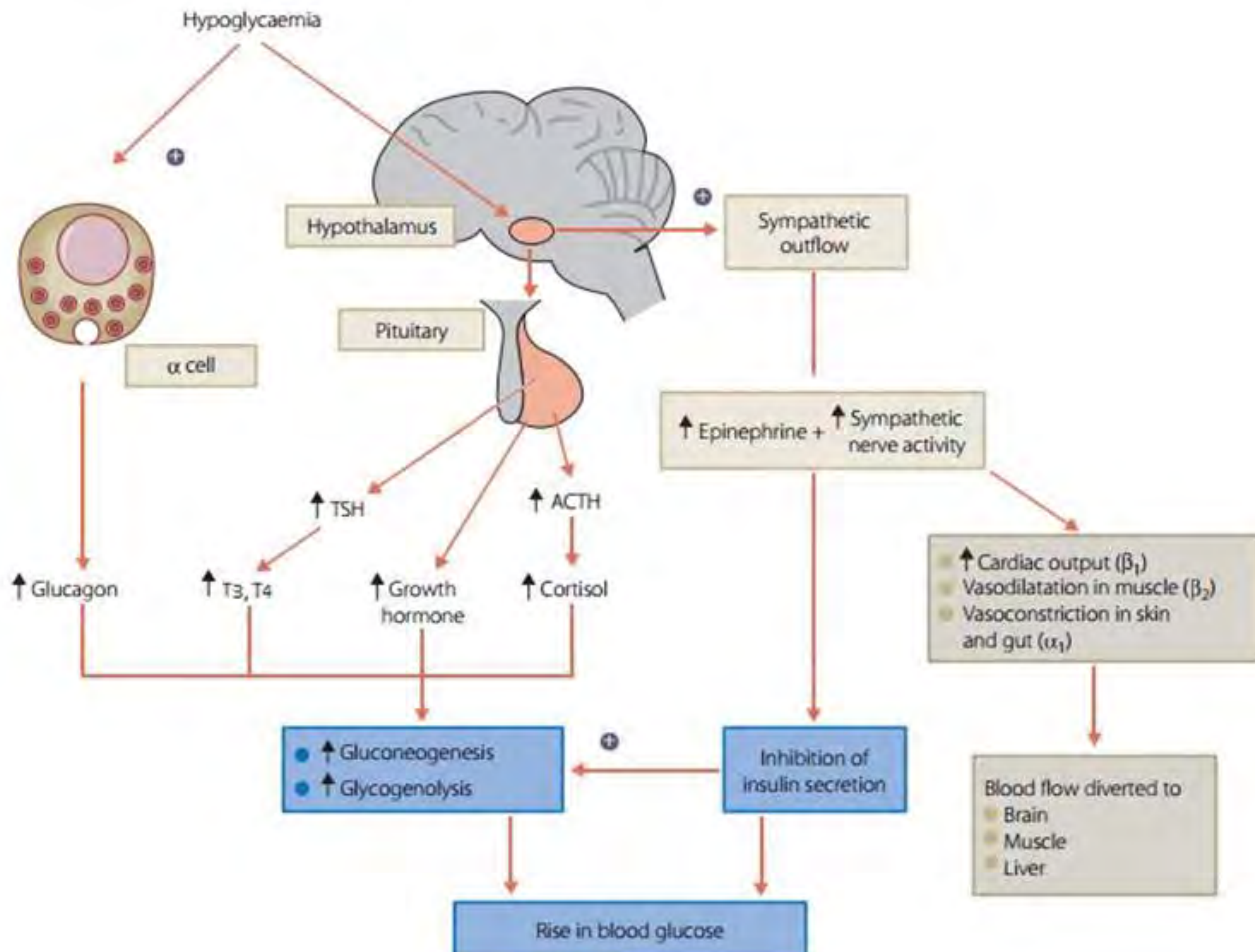
Hormone diabétogène, secrétée par l'anthé-hypophyse. Elle agit de manière indirecte en augmentant le catabolisme des acides gras, utilisables comme source d'énergie par certains organes. Ainsi le glucose sera réservé aux tissus strictement gluco-dépendants.

1.6- Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 :

Leurs effets sont multiples :

- Accélèrent l'absorption des sucres par la muqueuse intestinale.
- Potentialisent l'action de l'adrénaline sur la glycogénolyse hépatique.
- Augmentent la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Remarque : Toute anomalie dans la sécrétion de l'une des hormones citées précédemment retentit sur le métabolisme glucidique.



2- L'insuline :

2.1- Description et maturation :

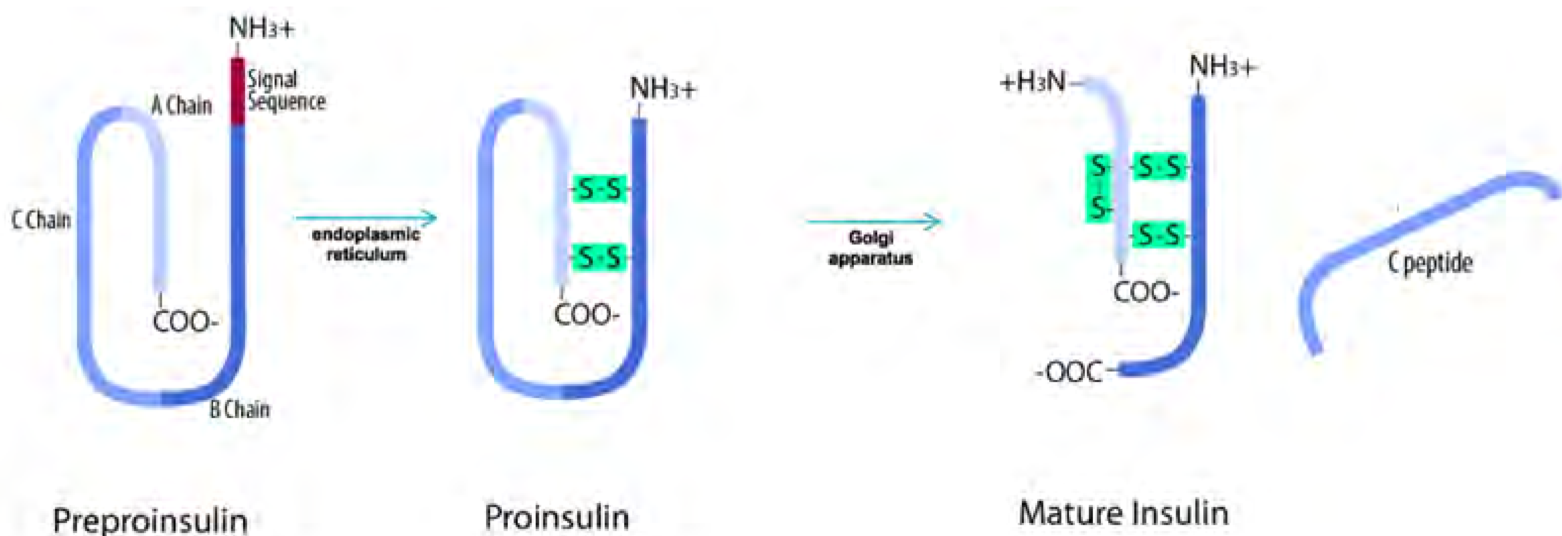
L'insuline est une hormone polypeptidique hypoglycémiante, synthétisée par les cellules β des ilots de Langerhans. D'une durée de vie de 5 minutes, elle est dégradée principalement par le foie et le rein.

Sa structure est quasi-identique chez les mammifères. La synthèse de l'insuline passe par plusieurs étapes :

1. Tout d'abord elle est traduite sous forme de pré-pro-insuline, un peptide constitué de la pro-insuline et du peptide signal qui servira à son adressage.
2. Puis on assiste à un clivage de ce peptide signal. Il ne restera donc que la pro-insuline, qui est le précurseur biosynthétique de l'insuline. Sa molécule est formée de 86 acides aminés, répartis en 3 chaînes :
    - La chaîne A (21 acides aminés).
    - La chaîne B (30 acides aminés).
    - Le peptide C (31 acides aminés).

Le peptide C est relié à la chaîne B via un dipeptide Arg-Arg, tandis qu'il est relié à la chaîne A via un dipeptide Arg-Lys.

3. Le passage de cette forme inactive à l'insuline proprement dite se fait grâce à des enzymes protéolytiques qui agiront au niveau de ces dipeptides.

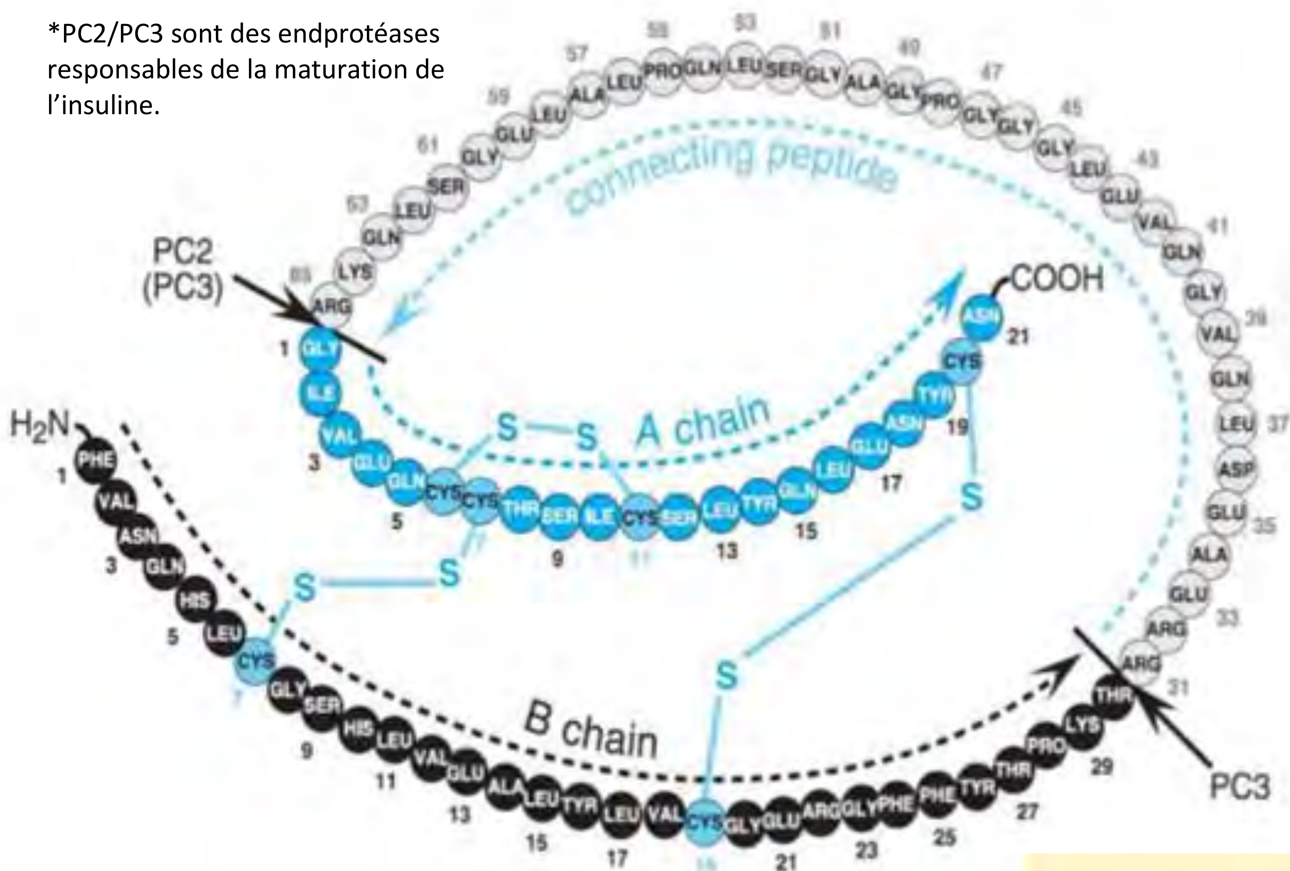


Les 2 chaînes A et B sont reliés entres elles via 2 ponts disulfures, (cystéines 7 et 20 de la chaîne A avec respectivement les cystéines 7 et 19 de la chaîne B). Ces liaisons se forment après le clivage du peptide signal.

La chaîne A présente un pont disulfure interne, entre les cystéines 6 et 11. Celui-ci se forme après le clivage du peptide C.

Remarque : Le peptide C n'étant pas métabolisé (éliminé par voie urinaire), il permet donc le dosage de l'insuline.

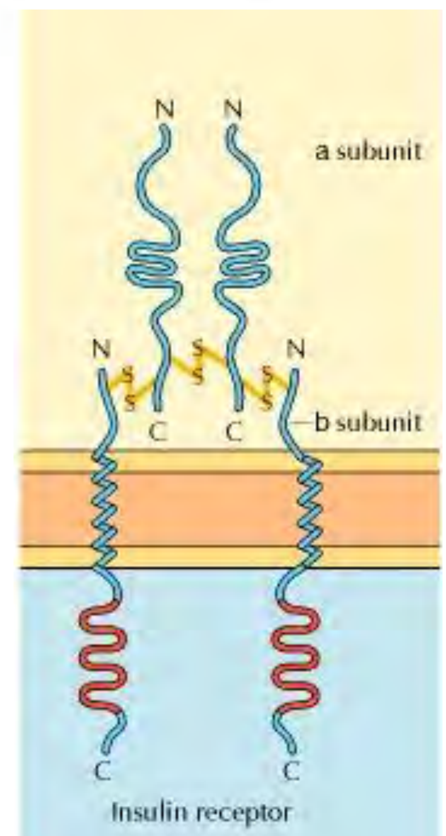
*PC2/PC3 sont des endprotéases responsables de la maturation de l'insuline.



2.2- Récepteur de l'insuline :

C'est un récepteur enzymatique de type tyrosine kinase, composé de 2 chaînes α et 2 autres chaînes β. Les chaînes α sont reliées aux chaînes β via des ponts disulfures.

- **Les chaînes α :** Elles sont à la surface de la membrane cellulaire et assurent la fixation de l'hormone, leur rôle est donc la reconnaissance. Elles sont reliées entre elles par dont ponts S=S.
- **Les chaînes β :** Transmembranaires, leurs parties intracellulaires possèdent des domaines de liaison de l'ATP, leur rôle est donc l'interprétation du signal.

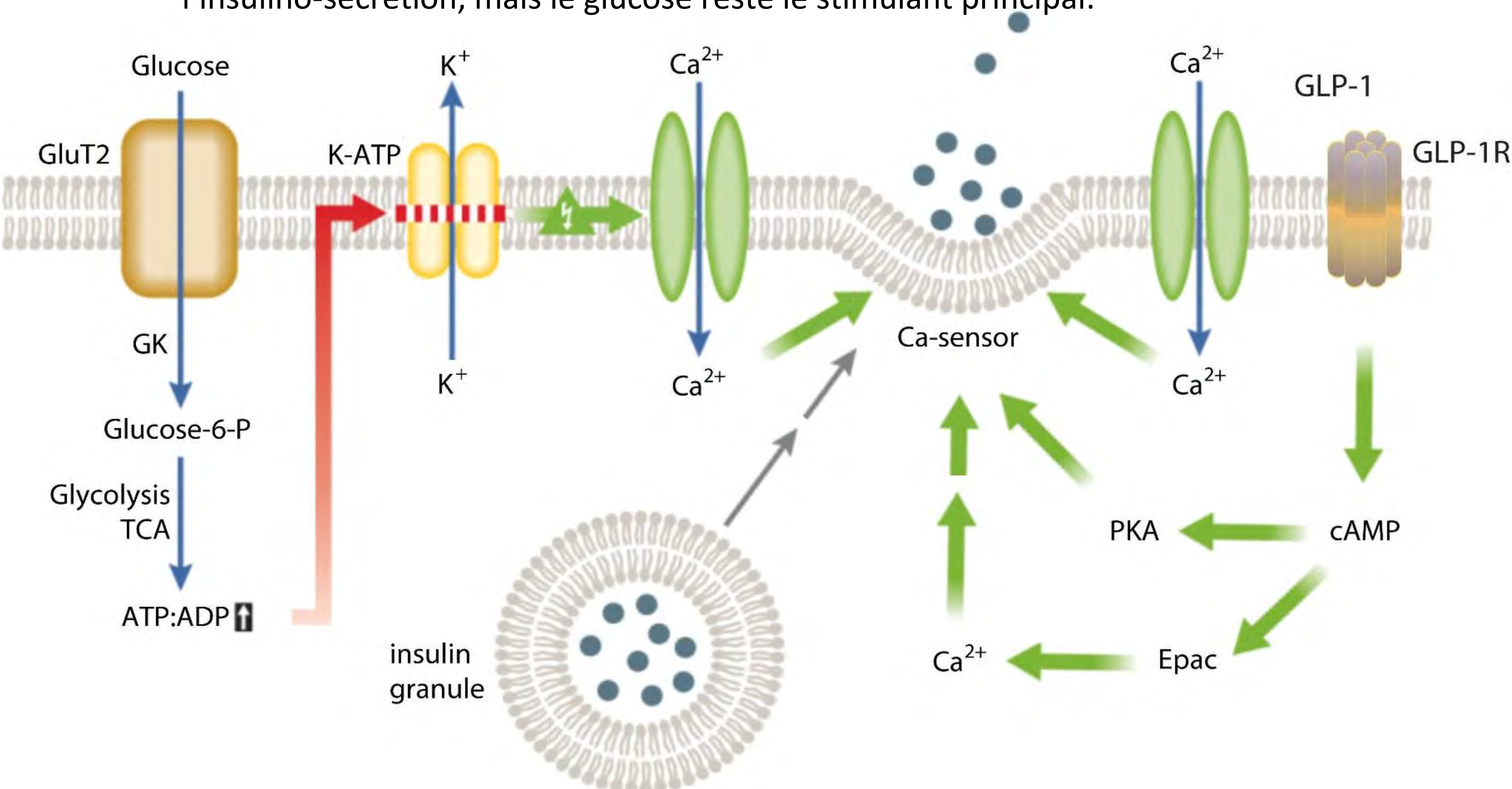


2.3- L'excretion de l'insuline :

Celle-ci passe par plusieurs étapes :

1. **1.** Pénétration du glucose dans la cellule bêta pancréatique grâce aux GLUT 2.
2. **2.** Phosphorylation du glucose par la glucokinase.
3. **3.** Utilisation du G6P dans la glycolyse suivie du cycle de Krebs.
4. **4.** La production accrue d'ATP induit la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendants.
5. **5.** Augmentation de la concentration du K^+ intracellulaire ce qui crée une dépolarisation locale.
6. **6.** Ouverture des canaux Ca^{++} voltage dépendants du fait de la dépolarisation.
7. **7.** L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPc), stimule la libération de l'insuline.

En plus du glucose, d'autres produits tel que les acides gras et certains acides-aminés ou des hormones comme la GIP entrainent une augmentation de l'insulino-secretion, mais le glucose reste le stimulant principal.



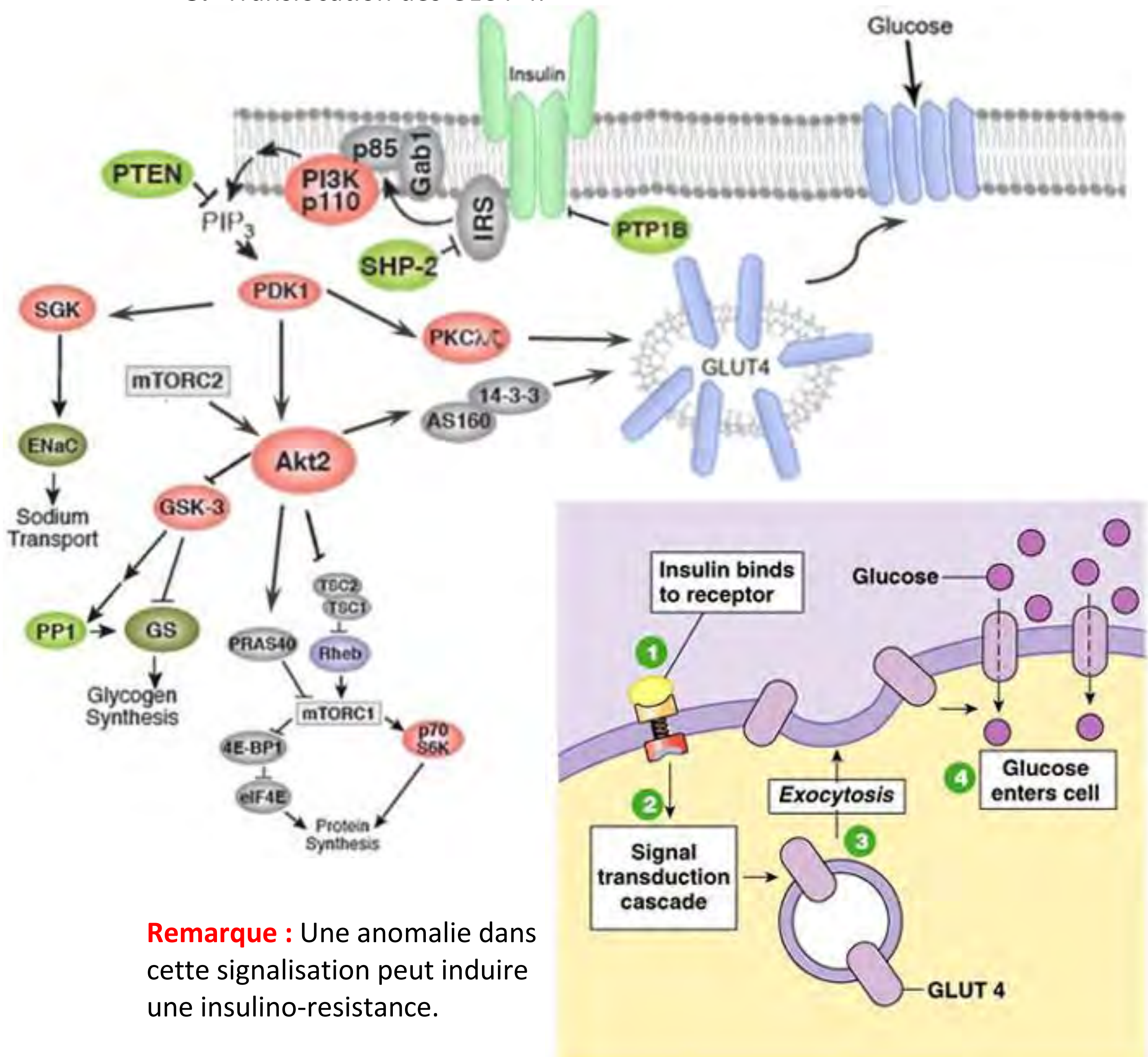
Remarque : Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiants sont des médicaments antidiabétiques utilisés pour augmenter la sécrétion de l'insuline, car ils induisent la fermeture des canaux K^+,ATP dépendant.

Remarque² : Une mutation au niveau de la glucokinase induit une sécrétion inappropriée de l'insuline (sensibilité réduite au glucose), c'est le cas du diabète MODY 2.

1.4- Translocation des GLUT 4 et insuline :

Au niveau du tissu adipeux et musculaire, la translocation des GLUT-4 au niveau membranaire est insulino-dépendante et se fait comme suit :

1. Liaison de l'insuline à ses récepteurs.
2. Activation du récepteur (tyrosine kinase).
3. Cascade de réactions
4. Migration des vésicules à GLUT 4
5. Translocation des GLUT 4.

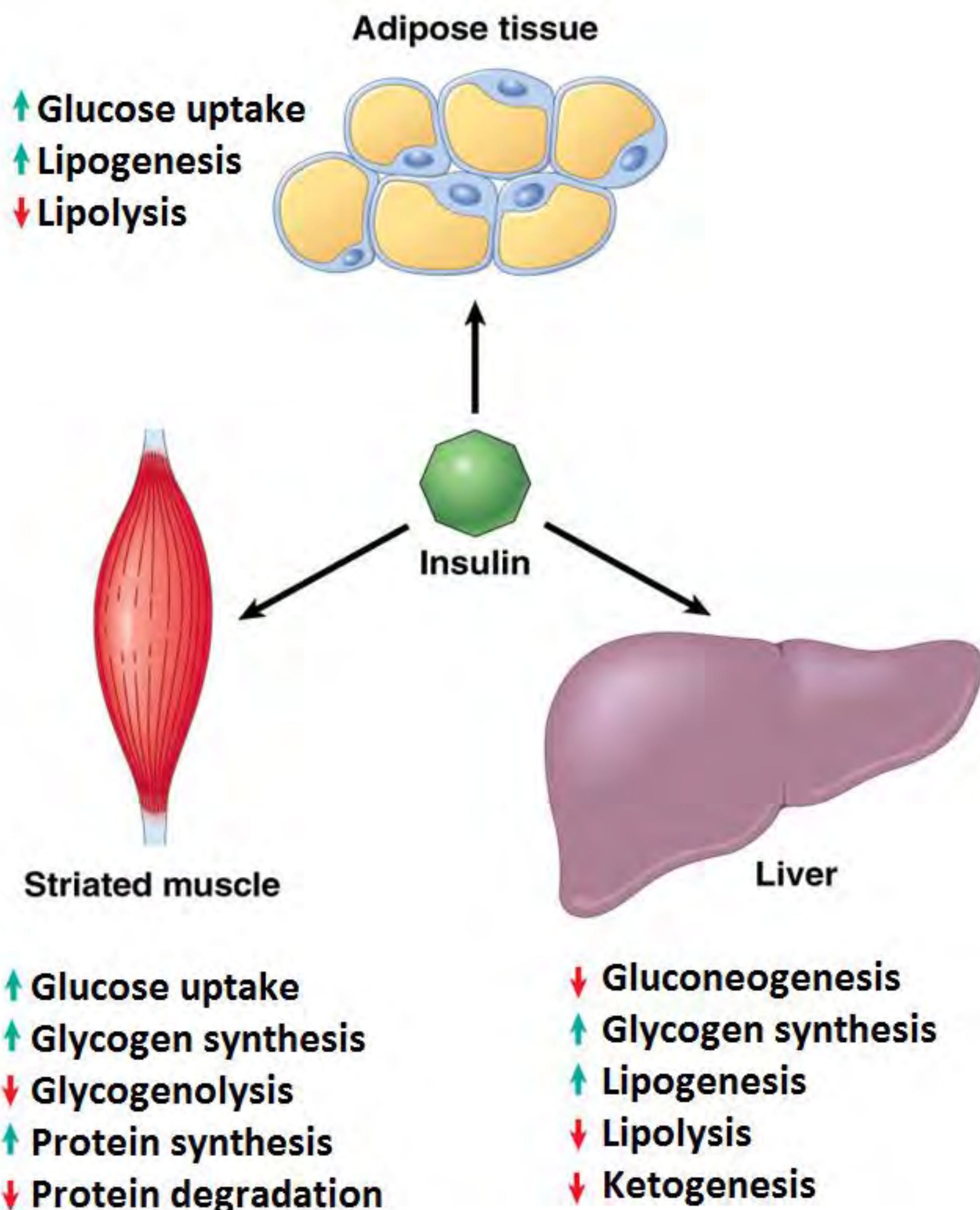


Remarque : Une anomalie dans cette signalisation peut induire une insulino-resistance.

1.5- Effets de l’insuline :

L’insuline cible principalement le foie, le muscle strié et le tissu adipeux. Parmi ses effets on peut citer :

- Activation de la synthèse de la glucokinase.
- Activation de la PFK 2.
- Activation de la pyruvate kinase.
- Activation de l’acetyl-CoA carboxylase (lipogenèse).
- Inhibition de la lipolyse.
- Favorise la voie des pentoses phosphates.
- Favorise la glycogénogenèse et inhibe la glycogène phosphorylase.
- Arrête la protéolyse et favorise la protéosynthèse.
- S’oppose à la fabrication des corps cétoniques.



V- Techniques d'exploration :

La mesure de la glycémie (à jeûne ou après stimulation de l'organisme) et son suivit est indispensable au diagnostic de nombreuses pathologies liées au métabolisme glucidique. Mais avant l'analyse de glycémie, certaines précautions sont à prendre :

- Jeûne pendant 8h.
- Prélèvement analysé le plus rapidement possible.
- Se renseigner sur la prise médicamenteuse (corticoïdes qui augmentent la glycémie par exemple...).

1- Exploration statique :

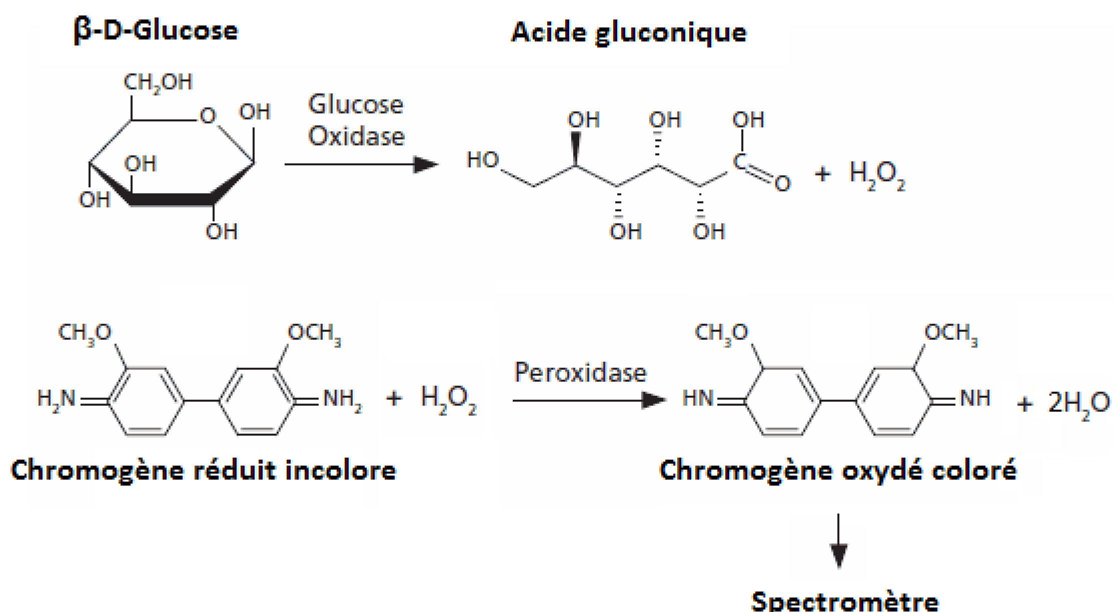
C'est le simple fait de doser la glycémie sanguine, mais celui-ci doit remplir certains critères qui sont :

- La spécificité.
- La rapidité.
- La sensibilité.
- La reproductibilité.

De nombreuses méthodes furent utilisées dans le passé tel que les méthodes reductimértriques, basées sur le pouvoir réducteur des oses (réduction de la liqueur de Fehling dans un milieu basique et chaud), mais elles sont peu spécifiques ce qui donnaient lieu à des glycémies anormalement élevées.

C'est pour cela qu'actuellement ce sont les dosages enzymatiques qui sont utilisés car bien plus spécifiques et rapides.

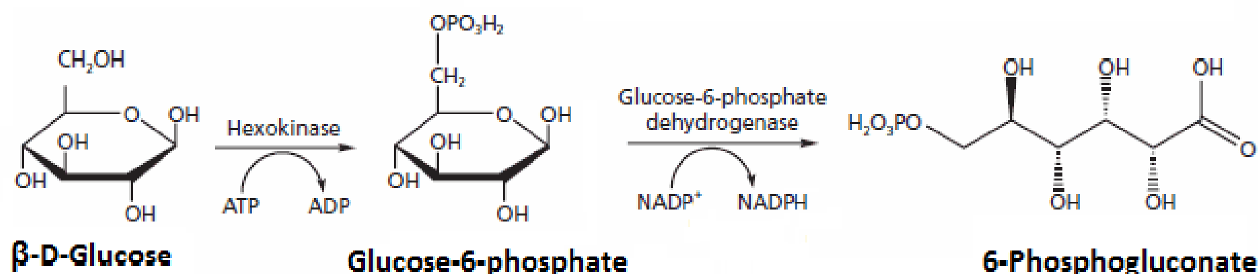
1.1- Méthode à la glucose oxydase (GO) :



Grâce à la spectrométrie, il est possible de déterminer la concentration du glucose dans l'échantillon. On peut aussi comparer la couleur obtenue à celle d'un étalon dont la concentration en glucose est connue.

Le souci en utilisant la méthode de la glucose oxydase est que la seconde réaction catalysée par la peroxydase (POD) n'est pas spécifique, le peroxyde d'hydrogène dosé peut provenir d'autres sources que le glucose.

1.2- La méthode de l'hexokinase (Schmidt 1961) :



On mesure le taux de glucose en suivant l'évolution de l'absorbance à la longueur d'onde d'absorption maximum du $NADP^+$. Ce dosage est très spécifique.

1.3- Hémoglobine glyquée (Hb A1C) :

L'hémoglobine glyquée appelée « HbA1C » est une fraction de l'hémoglobine totale identifiée après séparation par chromatographie d'échange de cations. Elle résulte d'un processus de fixation du glucose sur l'acide aminé valine (extrémité N-terminale) de l'une des 2 chaînes polypeptidiques bêta (parfois les 2).

Le processus métabolique d'ajout de glucose est non-enzymatique. C'est une réaction de glycation lente à caractère finale irréversible. De ce fait, la teneur en hémoglobine glyquée du globule rouge témoigne des périodes altérée est cumulées d'hyperglycémies avec une antériorité admise de 6 semaines pour son interprétation.

Les résultats sont exprimés en pourcentages par rapport à l'hémoglobine totale (entre 4 et 6% chez une personne saine), et ne sont pas influencés si enregistrés après un jeûne ou un exercice physique, ni par l'âge ou le sexe de l'individu.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet le diagnostic rétrospective de la fixation du glucose durant 3 mois, un outil indispensable au suivit d'un

patient diabétique afin d'éviter les complications tels que le micro-angiopathies qui touchent les petits vaisseaux du cerveau, de la rétine, du rein… Ou les macro-angiopathies qui touchent les gros vaisseaux comme les artères du membre inférieur.

Exemple chez un malade atteint du diabète de type 2 :

- **[Hb 1AC] < 6.5% :** Objectif du traitement atteint.
- **[Hb A1C] = 6.5% :** Encourager le malade.
- **6.5% < [Hb A1C] < 8% :** Modification du traitement envisagée en fonction de l'appréciation du médecin.
- **[Hb A1C] > 8% :** Modification du traitement recommandée.

Il faut savoir que toute diminution de 1% de l'hémoglobine glyquée diminue de 20% la fréquence des complications.

L'HbA1C est donc un outil indispensable pour la maitrise de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques (1 et 2) et présente un réel marqueur prédictif des complications diabétiques. Une surveillance exercée tous les 3 mois est recommandée.

Mais attention, l'hémoglobine A1C n'est pas fiable dans certains cas, comme par exemple :

- L'anémie hémolytique ce qui induit une diminution la concentration d'hémoglobine de base.
- Si la durée de vie des globules rouges est élevée ou raccourcit.
- Chez la femme enceinte.

2.4- La fructosamine :

Elle désigne l'ensemble des protéines glyquée présentent dans le sérum, l'albumine représentant 80% de celles-ci. Elle est le témoin du niveau moyen du glucose au cours des 2-3 dernières semaines, et est principalement utilisées dans le cas où le dosage de l'hb A1C n'est pas possible. Mais elle est de moins en moins utilisée car peu sensible.

Contre-indications : - Cirrhose du foie.
- Atteinte du rein (rejet de l'albumine dans les urines).

2.5- La micro-albuminurie :

Est définit par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30-300mg/24h. Elle permet de suivre les risques d'atteintes rénales chez un patient diabétique.

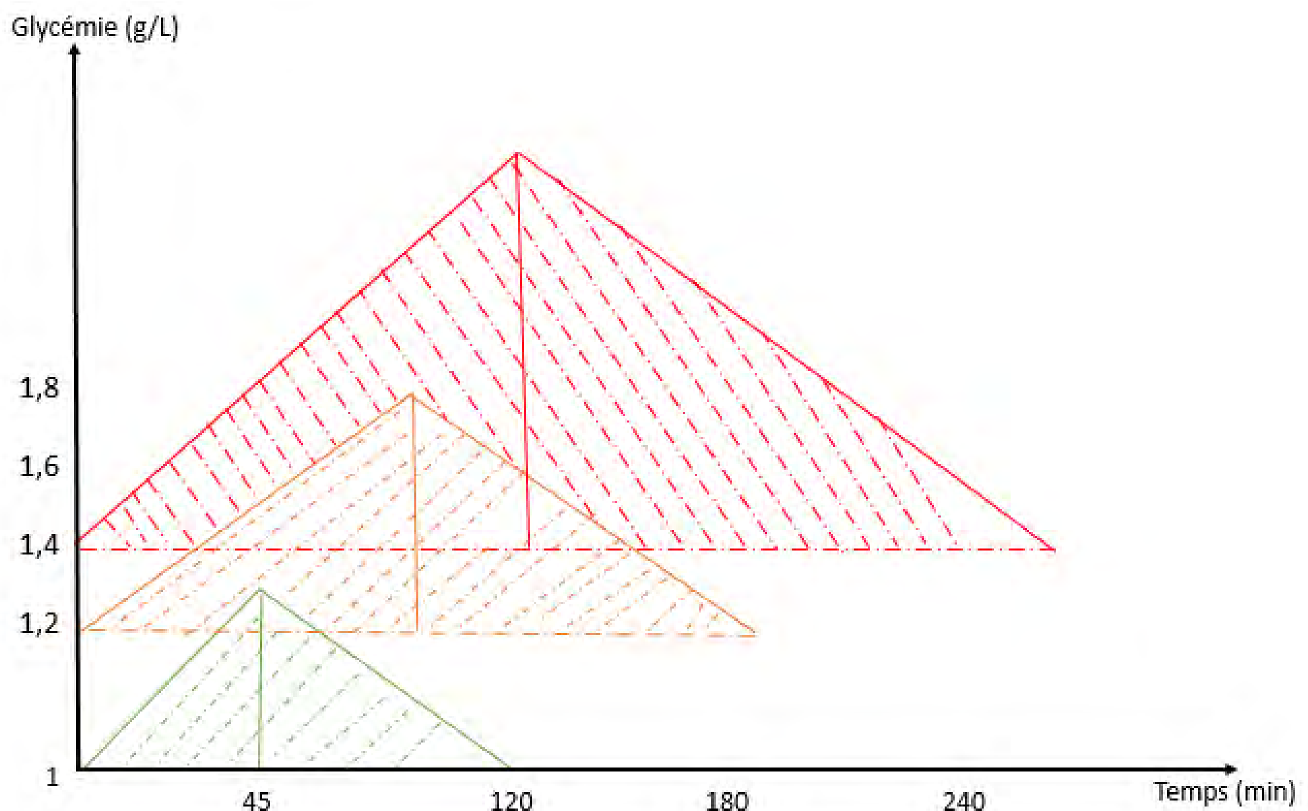
2- Exploration dynamique :

Si l'exploration statique n'est pas suffisante, on passe à l'exploration dynamique qui consiste à stimuler l'organisme en injectant une substance modifiant la glycémie (insuline, glucose…) et enregistrer ses modifications grâce à plusieurs prélèvements.

2.1- Epreuves d'hyperglycémie provoquée :

A- Hyperglycémie par voie orale (HGPO) : C'est une ancienne technique, qui consiste à injecter 75g de glucose à un patient (pour l'adulte) et d'enregistrer sa glycémie chaque 30 minutes jusqu'au retour à la valeur de base. On calcule ensuite la surface du triangle obtenu et on compare avec les valeurs standards. On dose aussi la glycosurie.

Remarque : Il est possible d'injecter le glucose par voie intraveineuse pour éviter les effets insulino-stimulants des hormones intestinales.



	Normal	Pré-diabète	Diabète
Glycémie de base	0.7-1g/L	Normale ou augmentée	Augmentée
Pic d'hyperglycémie	0.15-0.4	0.6-1	>1
Temps d'hyperglycémie	30-45min	60-90min	> 90min
Temps de retour à la glycémie de base	2h	2-3h	4-7h
Surface du triangle (cm²)	0.2-0.4	0.5-0.2	2-6
Glycosurie	-	+ ou -	++

B- Epreuve de charge : Elle consiste à mesurer la glycémie à jeûn puis 2h après l'administration d'une charge de 75g de glucose. Elle est recommandée au dépistage d'un diabète selon l'OMS dans les cas suivants :

- Descendants de patients atteints de diabète de type 2 dès l'âge de 30-35 ans.
- Sujets obèses.
- Tout sujet âgé de plus de 45 ans.
- Toute femme ayant un antécédent de diabète gestationnel ou ayant accouché d'un enfant de poids supérieur à 4 Kg.
- Sujets atteints : Hypertension artérielle, Dyslipoproteinemies.
- Tout patient ayant un antécédent d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeûn.

Glycémie	A jeûn	2h après la charge orale de 75g de glucose
Tolérance glucidique normale	< 1.1 g/L	< 1.4g/L
Hyperglycémie modérée à jeûn	1.1-1.12 g/L	-
Intolérance au glucose	< 1.26g/L	1.4-1.99g/L
Diabète	≥ à 1.26g/L	≥ à 2g/L

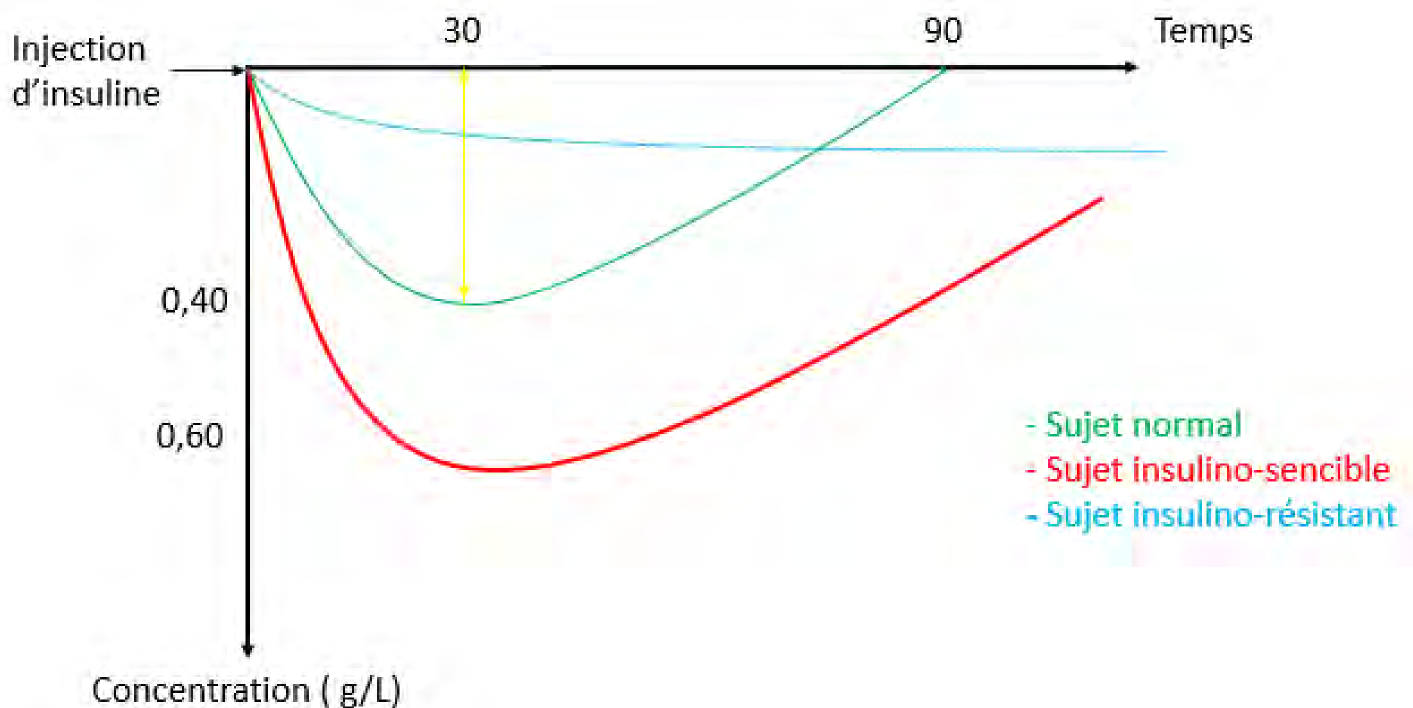
2.2- Epreuves d'hypoglycémie provoquée :

Elles présentent un grand intérêt dans l'exploration fonctionnelle de l'hypoglycémie :

A- Epreuve de Jeûne : L'épreuve de jeûne peut être systématiquement demandée dans le cas où l'on soupçonne une hyper-insulinémie organique (Exemple d'une tumeur pancréatique : Adénome Langherensien).

B- Epreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline : D'emblée il faut insister sur le caractère dangereux de cette épreuve qui consiste à ajouter les effets de l'insuline exogène à ceux de l'insuline endogène. Elle exige donc une surveillance médicale persistante et très soigneuse.

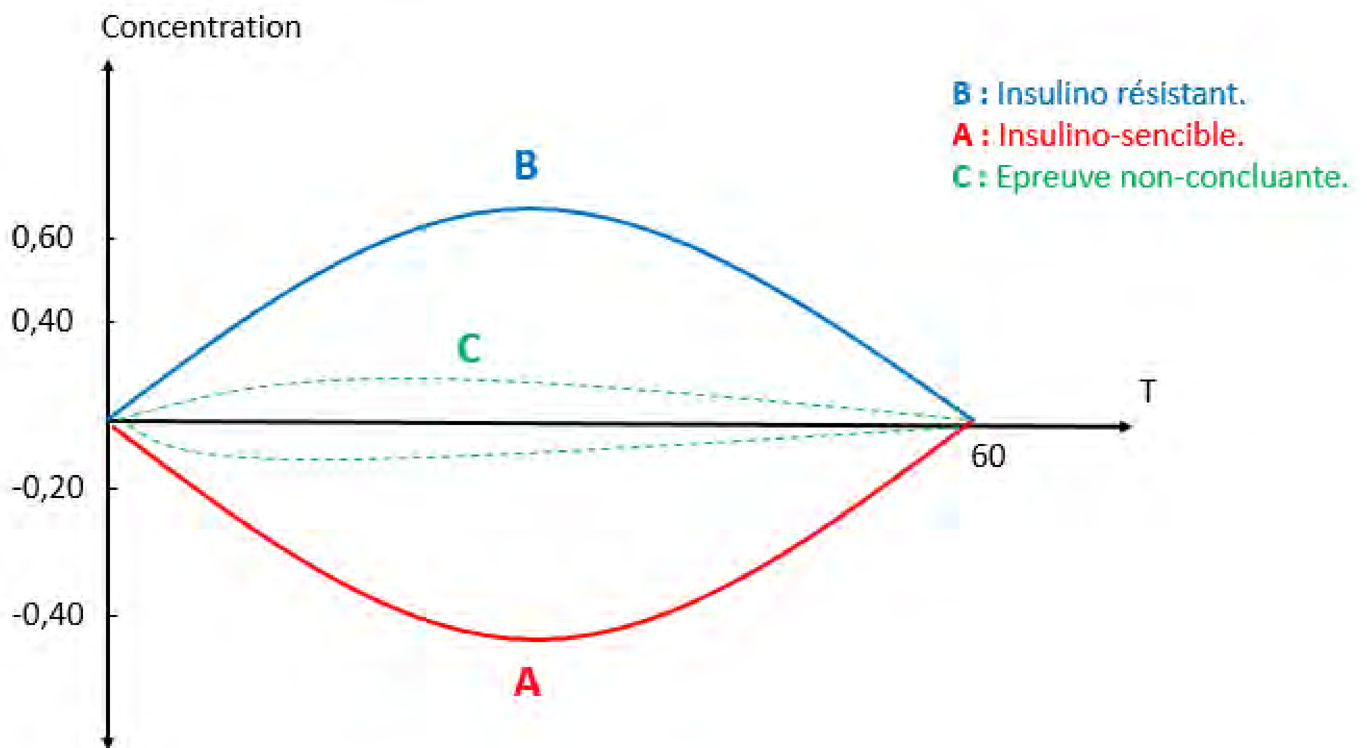
Elle consiste en l'injection intraveineuse d'insuline ordinaire (0.1u/kg) ou ($5u/m^2$) chez un sujet normal, ce qui provoque une hypoglycémie. La fléché d'hypoglycémie se situe aux environs de la 30ème minute et sa valeur est toujours inférieure à 50% du taux de base de la glycémie. Le retour au taux normal se fait vers la 60ème minute.



C- Epreuve aux sulfamides hypoglycémiants : Ces sont des médicaments provoquant la stimulation de la synthèse et la libération de l'insuline par les cellules bêta de Langerhans. Cette épreuve permet de juger la valeur fonctionnelle du pancréas et la fonctionnalité de l'insuline.

Un exemple est **l'épreuve au tolbutamide**, qui consiste en l'injection intraveineuse d'1g de tolbutamide dilué dans 20ml de solvant, puis faire un prélèvement toutes les 15 minutes durant 90 minutes.

D- Epreuve Insuline-Glucose : On réalise l'administration simultanée de 30g de glucose/m² de surface corporelle dans 300ml d'eau et 5u d'insuline ordinaire. On prélève un échantillon chaque 10 minutes durant 1h.



VI- Pathologies :

1- Maldigestion spécifique des oligosaccharides :

Un déficit enzymatique de l'une des enzymes de la bordure en brosse intestinale (maltase, lactase, saccharase...) induit une difficulté à digérer l'oligosaccharide concerné. Les symptômes sont les mêmes quel que soit la disaccharidase, mais la gravité des signes cliniques dépend de la teneur du régime en disaccharides non hydrolysés.

Le sucre non digéré va s'accumuler dans l'intestin, appelant de l'eau vers la lumière intestinale pour réguler l'osmolarité (970mL/100g de disaccharide).

De plus, la flore intestinale va se charger d'hydrolyser les disaccharides, libérant des gaz et des acides agressifs pour l'intestin comme l'acide lactique, acide acétique ou l'acide butyrique. Cela va attirer encore plus d'eau (3.6L/100g d'acide), causant des diarrhées hydriques elles même engendrant une déshydratation. Ces acides produits peuvent irriter la muqueuse intestinale et modifier sa perméabilité, pouvant engendrer des difficultés à digérer et absorber d'autres molécules (dénutrition).

La malabsorption de ces disaccharides peut dans certains cas induire une hypoglycémie (mal-digestion du lactose chez le nourrisson).

Le traitement de cette pathologie est la simple suppression du disaccharide de l'alimentation du malade, entrainant une disparition de tous les symptômes.

Le tableau ci-dessous résume les étapes à suivre pour diagnostiquer et confirmer cette pathologie en comparaison avec une atteinte généralisée de l'intestin grêle.

Remarque : Le xylose est pentose non métabolisé par l'organisme, il est directement éliminé par les urines.

			Intolérance spécifique aux disaccharides	Atteinte généralisée de l'intestin grêle
Dépistage	*pH des selles*		Abaissé	Habituel
	Acide lactique		+++	+ / -
Diagnostique	*Epreuve de charge orale en disaccharides*		Courbe d'hyperglycémie aplatie	Courbe d'hyperglycémie aplatie
	Diarrhée au cours de l'épreuve de charge		++	+
	Epreuve de charge orale en monosaccharides	*Glucose*	Courbe d'hyperglycémie normale	Courbe d'hyperglycémie aplatie
		Xylose	Excrétion urinaire normale	Excrétion urinaire diminuée
Confirmation	*Biopsie*		Normale	Atrophie villositaire
	Activité disaccharidasique diminuée		Saccharase, isomaltase <u>ou</u> lactase	Saccharase, isomaltase, <u>et</u> lactase
	Histologie		Normale	Atrophie villositaire
	Amélioration après suppression du disaccharide suspecté		+	-

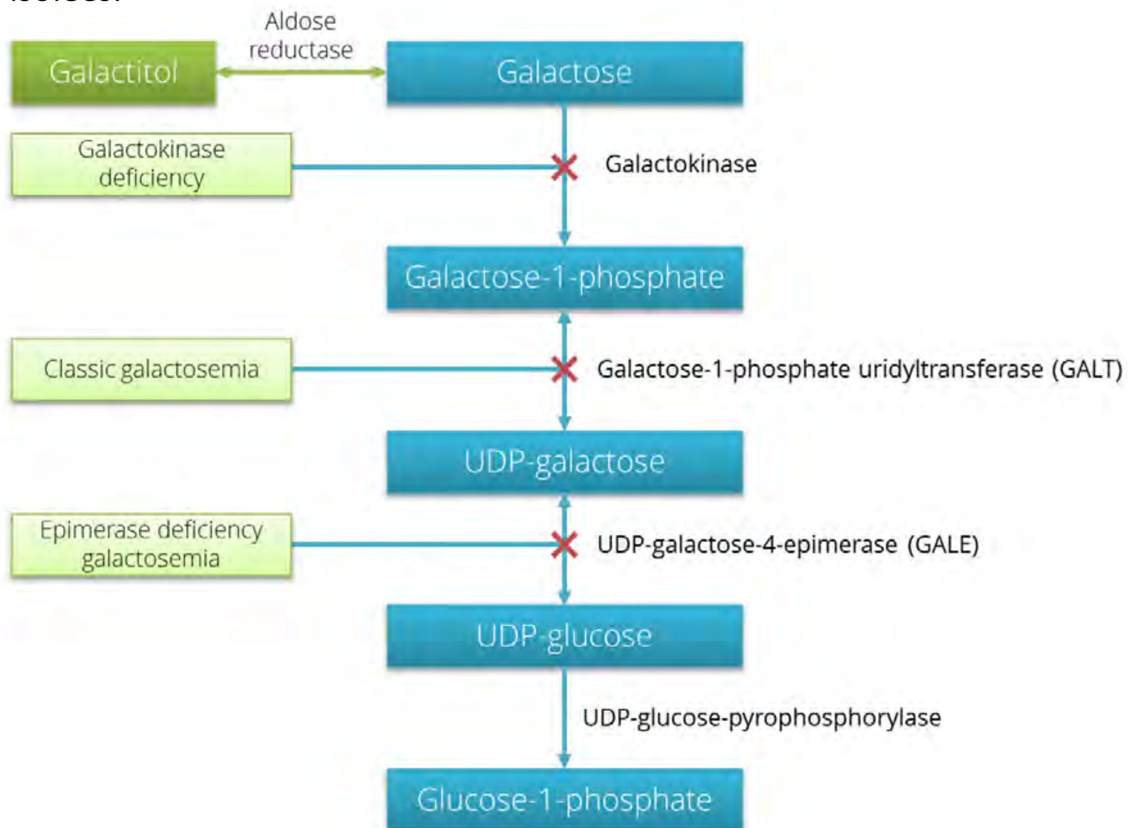
2- Pathologies liées au métabolisme du Galactose :

Trois maladies entraînent une augmentation de la concentration plasmatique du galactose, elles sont liées à des déficits enzymatiques héréditaires sur la voie du métabolisme du galactose :

- Déficit en **galactose-1-phosphate uridyl transférase**. On observe chez le nouveau-né qui présente ce trouble à la naissance des diarrhées/vomissements, une déshydratation/dénaturation et un retard staturo-pondéral. Il y a accumulation du galactose -1P, ce qui entraîne le gonflement du rein et du foie induisant une insuffisance hépatique, et rénale causant une hypo-albuminémie (œdèmes au niveau du ventre) et un retard mental. Mais aussi accumulation du galactitol au niveau de la

lentille coréenne induisant une hyper-osmolarité, responsable de l'opacification du cristallin (cataracte = aveuglement).

- Déficit en **UDP-galactose-4-épimérase**. Si c'est un déficit partiel, elle est asymptomatique. Si c'est un déficit généralisé, les signes cliniques sont similaires à ceux de la galactosémie congénitale (déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase).
- Déficit en **galactokinase**. C'est une maladie rare, à l'origine de cataractes précoces (accumulation importante de galactitol) et le plus souvent isolées.



3- Pathologies liées au métabolisme du Fructose :

Les désordres liés au métabolisme du fructose peuvent résulter :

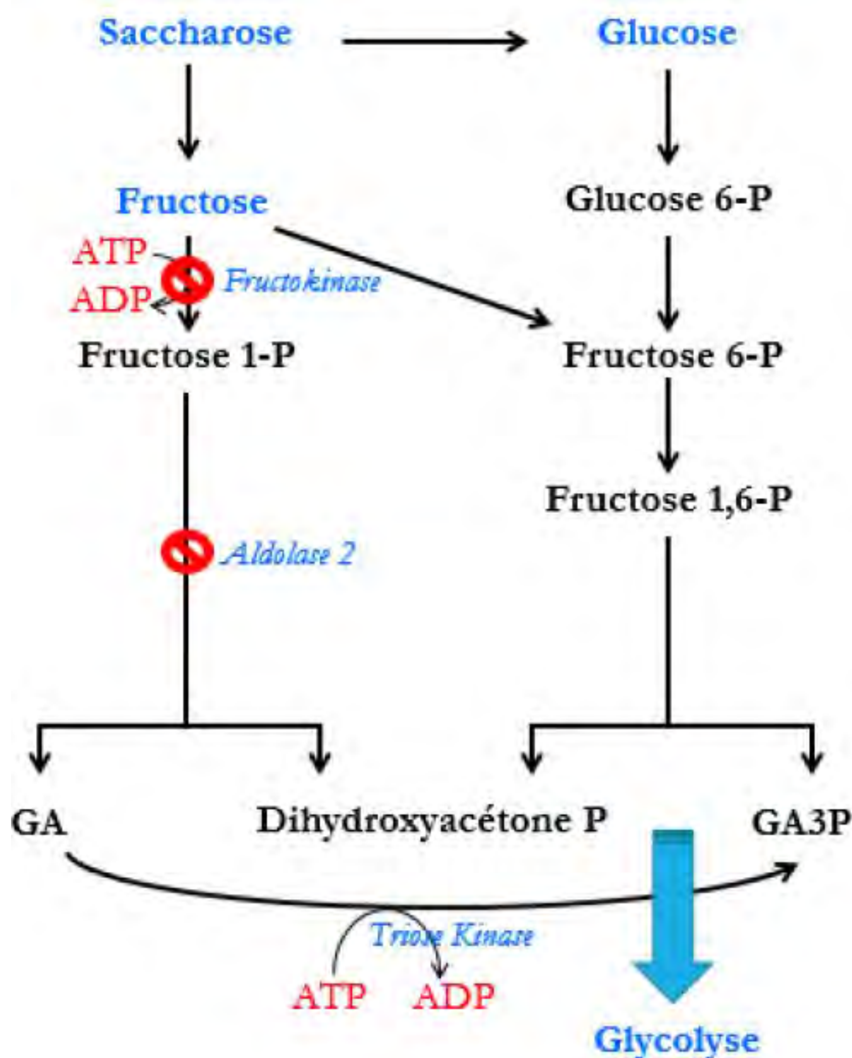
- D'un apport excessif de fructose supérieur à la capacité de transformation du fructose en métabolites intermédiaires dans l'organisme. L'ingestion abondante de Fructose sous forme de saccharose augmente la synthèse hépatique des acides gras, des Triglycérides et des VLDL (lipoprotéines de très basse densité) pouvant conduire à l'Hypertriglycéridémie (élévation du taux de triglycérides dans le sang) familiale endogène ou de type IV.

- Des déficiences dans la synthèse des enzymes clés du métabolisme du fructose qui peuvent avoir des effets cliniques sévères. On a :

- Le déficit en **Fuctokinase** ou **fructosurie essentielle** est asymptomatique le fructose est absorbé → éliminé dans les urines, car n'est pas phosphorylé et peut donc librement quitter la cellule. Sans conséquences métaboliques.

- Le déficit en **Aldolase** ou **l'intolérance héréditaire au fructose** est rare (1/50.000). C'est une maladie grave qui peut être rapidement mortelle si on maintient un apport quotidien en fructose. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif. Son expression clinique est essentiellement hépatique, car elle conduit à une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) mais aussi à un retard staturo-pondéral (croissance insuffisante sur le plan de la taille et/ou du poids).

- Le déficit en fructose 1-6 biphosphatase est une anomalie de la néoglucogenèse induisant des hypoglycémies lors du jeûne et une hyperlactatémie (accumulation de lactate dans le sang).



5- L'hypoglycémie :

Elle est définit par la triade de Whipple :

- Symptômes neuro-glucopéniques (Les réserves en glycogène du tissu nerveux étant infimes, toute hypoglycémie de survenue rapide se traduira donc immédiatement par une souffrance neurologique).
- Un bas glucose a mesuré à l'heure des symptômes (<0.45g/L).
- Soulagement des symptômes à l'administration du glucose.

Signes cliniques : Ils sont de 2 types :

- Effets des catécholamines libérées suite à une diminution du glucose sanguin : Sueurs profondes, mains moites, tremblements et pâleur des extrémités, troubles du rythme cardiaque, fringale, crises de diarrhées, crampes…
- Souffrance du S.N.C : Troubles de la concentration, sensation de dérobement des jambes, troubles psychiques (peuvent conduire à une désorientation). Si l'hypoglycémie dure dans le temps cela peut aller au coma puis la mort.

Causes : Peuvent être :

- Médicamenteuses (sulfamides…).
- Insuffisance d'apports exogènes (grève de la faim...).
- Effort physique intense et prolongé (consommation rapide du glycogène ne laissant pas le temps à la néoglucogenèse de s'installer)
- Adénome langerhansien et tumeurs hypoglycémiantes.
- Erreur thérapeutique chez les diabétiques.
- Effet de STAUR (hyper-insulinémie en période postprandiale non pathologique).

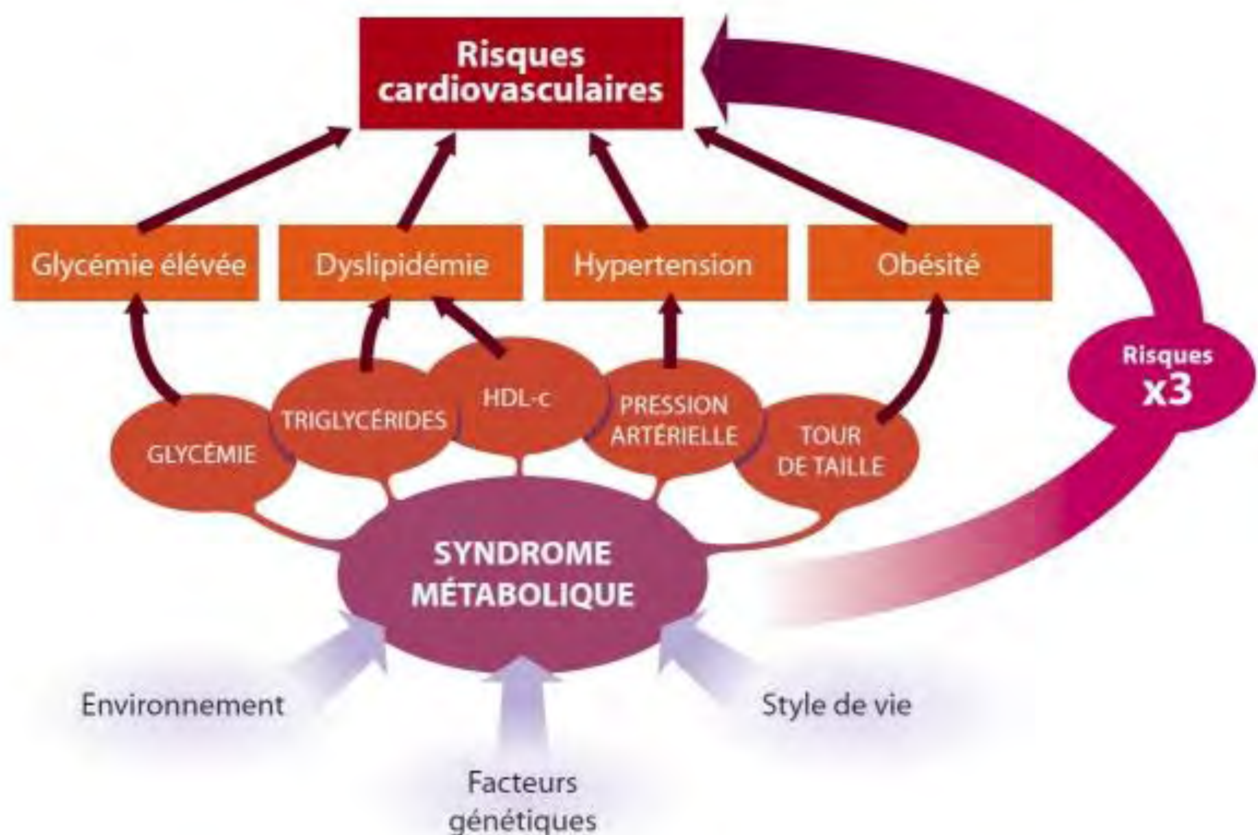
Hypoglycémie chez l'enfant : Les signes cliniques ne surviennent que si la glycémie est inférieure à 0.2g/L. Cela induit un retard dans la prise de poids, et concerne principalement les nouveau-nés de mères diabétiques.

Remarque : Quel que soit la cause de l'hypoglycémie, c'est une urgence métabolique qui doit être diagnostiquée et traitée rapidement afin d'éviter la survenue de complications gravissimes. Tout trouble neurologique est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire.

6- Le syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique ne correspond pas à une maladie à proprement parler mais à un ensemble de 5 facteurs pré-disposants au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Il suffit de réunir 3 de ces facteurs pour parler de ce syndrome :

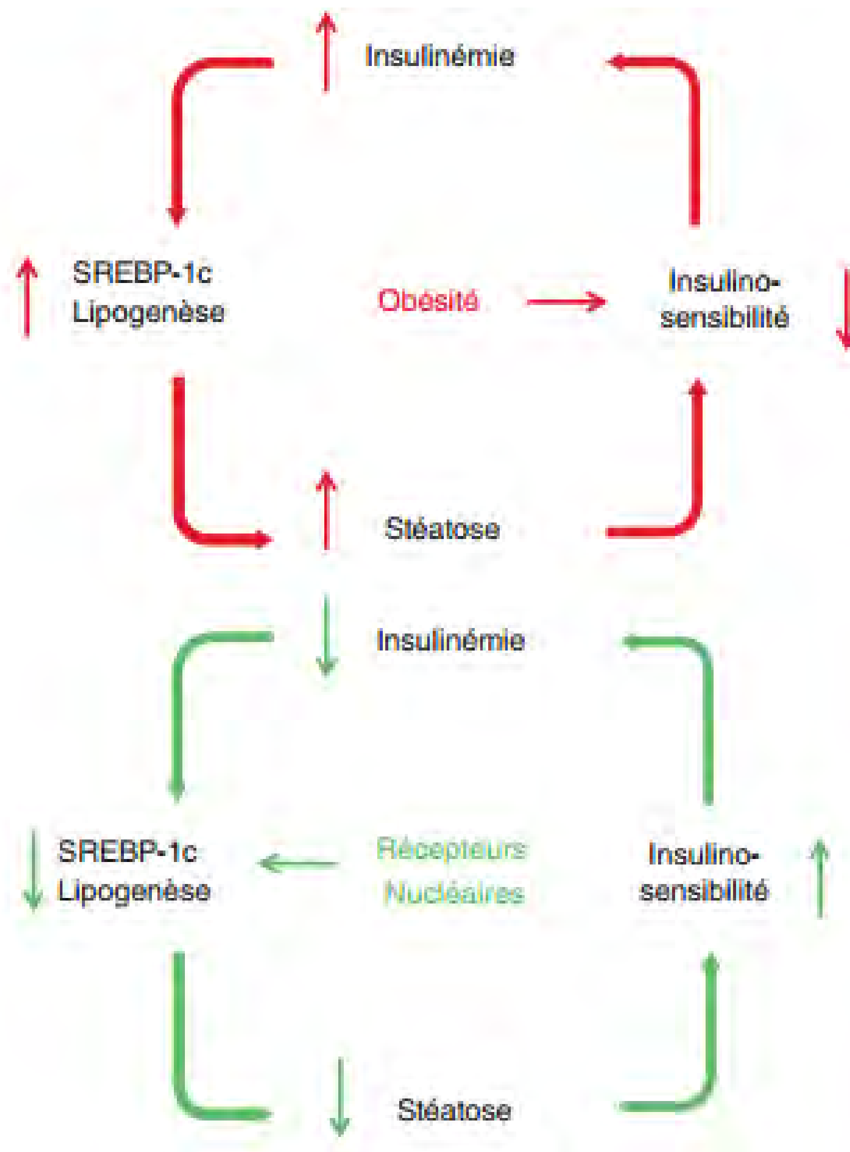
- **Le tour de taille :** Si celui-ci dépasser 100cm chez l'homme contre 88cm chez la femme.
- **Le cholestérol HDL (*lipoprotéine de haute densité*) :** Si inférieur à 0.4 g/L chez l'homme et 0.5g/L chez la femme.
- **Les triglycérides :** Si leurs concentration surpasse les 1,5 g/L.
- **La glycémie :** Si elle est supérieur à 1.1 g/l.
- **La tension artérielle :** Si celle-ci dépasse 130 (systolique)- 85(diastolique) mmHg.



Le syndrome métabolique aurait de multiples causes, principalement l'obésité et le manque d'activité sportive.

Pourquoi l'obésité ? Certaines hypothèses seraient qu'elle crée un cercle vicieux induisant une insulino-résistance induisant l'augmentation de l'insulinémie et l'accumulation de graisses dans le foie (stéatose) par stimulation de la lipogenèse via le facteur de SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1C*).

Pour stopper ce cercle vicieux, une des solutions proposées serait la suppression de ce facteur par l'utilisation d'hormono-récepteurs nucléaires



7- Le diabète :

Le diabète est un désordre métabolique caractérisé par l'existence d'une hyperglycémie chronique résultante d'un défaut de sécrétion d'insuline ou de son activité, les 2 phénomènes pouvant être associés. Cette hypoglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant à long ou court termes et touchent de nombreux organes tel que le rein, la rétine, le tissu nerveux ou le tissu vasculaire.

Le diagnostic du diabète peut être affirmé par :

- Une glycémie veineuse supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/l) après un jeûne de 8 h et vérifiée à 2 reprises.
- Une glycémie ≥ 2,0 g/l (11 mmol/l) quel que soit le moment de la journée avec des symptômes.
- Une glycémie ≥ 2,0 g/l 2 heures après charge en glucose (HGPO 75 g).
- Une hémoglobine glyquée supérieure à 6.5% constitue un critère récent de définition du diabète.

Remarque : Ces valeurs ont été choisies car une fois dépassées on enregistre un risque de survenue, dans les 10 à 15 ans suivants, d'une rétinopathie diabétique.

Il existe plusieurs types de diabètes, diabète gestationnel, diabète de type 1 ou de type 2, diabètes MODY...

7.1- Le pré-diabète :

Le pré-diabète correspond à un stade intermédiaire, qui décrit les personnes exposées à un risque élevé de développer un diabète. Il regroupe notamment les personnes atteintes de :

- **Hyperglycémie à jeun non diabétique** : lorsque la glycémie est comprise entre 1,10 et 1,26 g/L
- **Tolérance abaissée au glucose (*ou Intolérance aux hydrates de carbone*) :** Lorsque la glycémie à jeun étant inférieure à 1,26 g/L, mais la glycémie à la 2ème heure de l'HGPO est comprise entre 1,40 et 2 g/L.

A noter qu'on peut présenter les 2 anomalies à la fois.

Ces personnes peuvent devenir diabétiques (environs 50% des cas), rester dans cet état ou retrouver une tolérance glucidique normale. Mais Les complications cardiovasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral, rétinopathie, néphropathie...) peuvent survenir dès le stade de pré-diabète.

7.1- Le diabète sucré :

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie au-dessus des valeurs normales, ce qui conduit à son tour à des lésions, affectant en particulier les vaisseaux et les nerfs. Il existe essentiellement deux formes de diabète sucré :

- Le diabète de type 1 : Précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile, est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. Il est dû à une destruction des cellules β d'origine en général auto-immune, parfois associé à d'autres maladies auto-immunes (hypothyroïdie, maladie d'Addison...), ou alors d'origine idiopathique (cause inconnue).

Il touche généralement le sujet jeune (avant 20 ans) et est caractérisé par un début brutal associé à une polyurie-polydipsie avec un amaigrissement important.

Avant l'insulinothérapie, il y a risque d'acidocétose diabétique car la carence en insuline, seule hormone anti-lipolytique, provoque donc un accroissement de la lipolyse et donc de la production de l'acétyl-CoA. De toutes les voies de réutilisation de l'acétylcoenzyme A, la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle. Il y aura donc apparition d'une cétonurie voir d'une acidose métabolique, lorsque les mécanismes de compensation du pH plasmatique sont débordés.

L'hyperglycémie quant à elle est due :

- A l'absence de transport insulino-sensible du glucose (GLUT4) dans le tissu adipeux et le muscle.
- A la glycogénolyse hépatique.
- Et surtout à la néoglucogenèse. Elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine).

Cette pathologie est associée au typage HLA (origine génétique). On remarque que :

- Si le père est touché, le risque est de 4-5% chez l'enfant.
- Si c'est la mère qui est touchée, le risque pour l'enfant est de 2 à 3%.
- Si les deux parents sont touchés, le risque est de 30%.

Hyperglycemia results from increased hepatic gluconeogenesis and decreased glucose uptake by insulin-dependent GLUT4s of adipose tissue and muscle .

Ketosis results from the massive mobilization of fatty acids from the adipose followed by hepatic ketogenesis.

- Le diabète de type 2 (*90% des diabètes*) : Précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, il résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il se caractérise par une insulino-résistance hépatique et périphérique, associée à une insulinopénie relative et progressive.

En effet, tout d'abord s'installe une résistance des tissus cibles à l'insuline, les cellules β secrètent alors l'hormone en plus grande quantité afin de maintenir une normo-glycémie malgré cette insulino-resistance. Ce n'est que dans un second temps que les cellules β s'épuisent avec une défaillance de la qualité de la sécrétion et de la quantité de ces cellules (apoptose accélérée), défaillance associée à une augmentation progressive de la glycémie.

Les symptômes sont les mêmes que ceux du type 1, mais peuvent être moins marqués dans le diabète de type 2. Ils peuvent être même inexistants au début et le diagnostic ne sera posé que plusieurs années après l'apparition de la maladie, alors que les complications existent déjà.

Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique, car on remarque que :

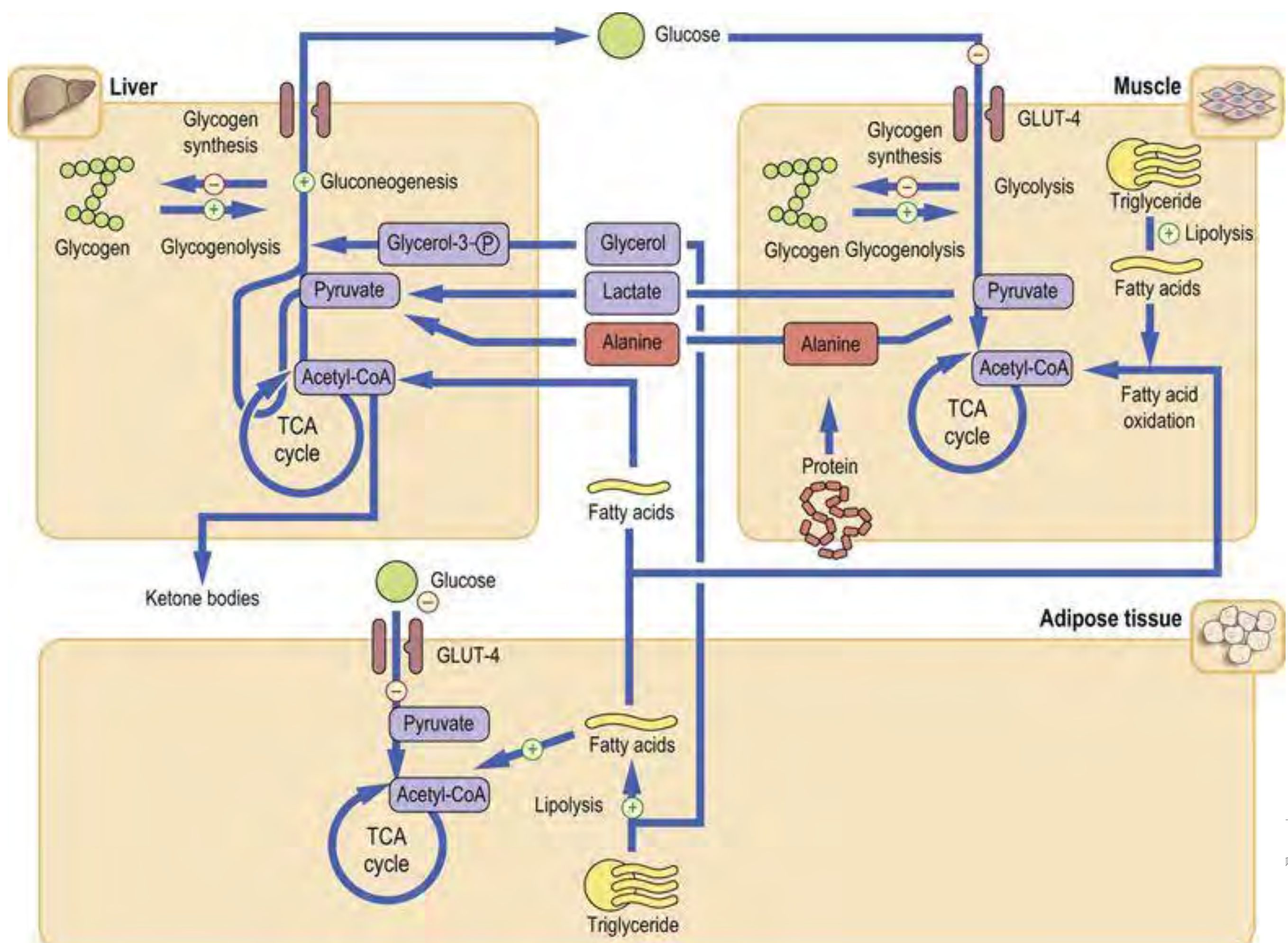
- Si aucun des parents n'est touché, le risque est < 5%.
- Si l'un des parents est touché, le risque pour l'enfant est de 30%.
- Si les deux parents sont touchés, le risque est de 50%.

Mais d'autres facteurs cliniques existent tels que l'obésité, la sédentarité, l'âge…

Sur le plan métabolique, l'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique.

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétyle-CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie.



- Traitement du diabète de type 1 : Il se base essentiellement sur l'insulinothérapie. Mais une greffe de pancréas peut être une solution envisageable.

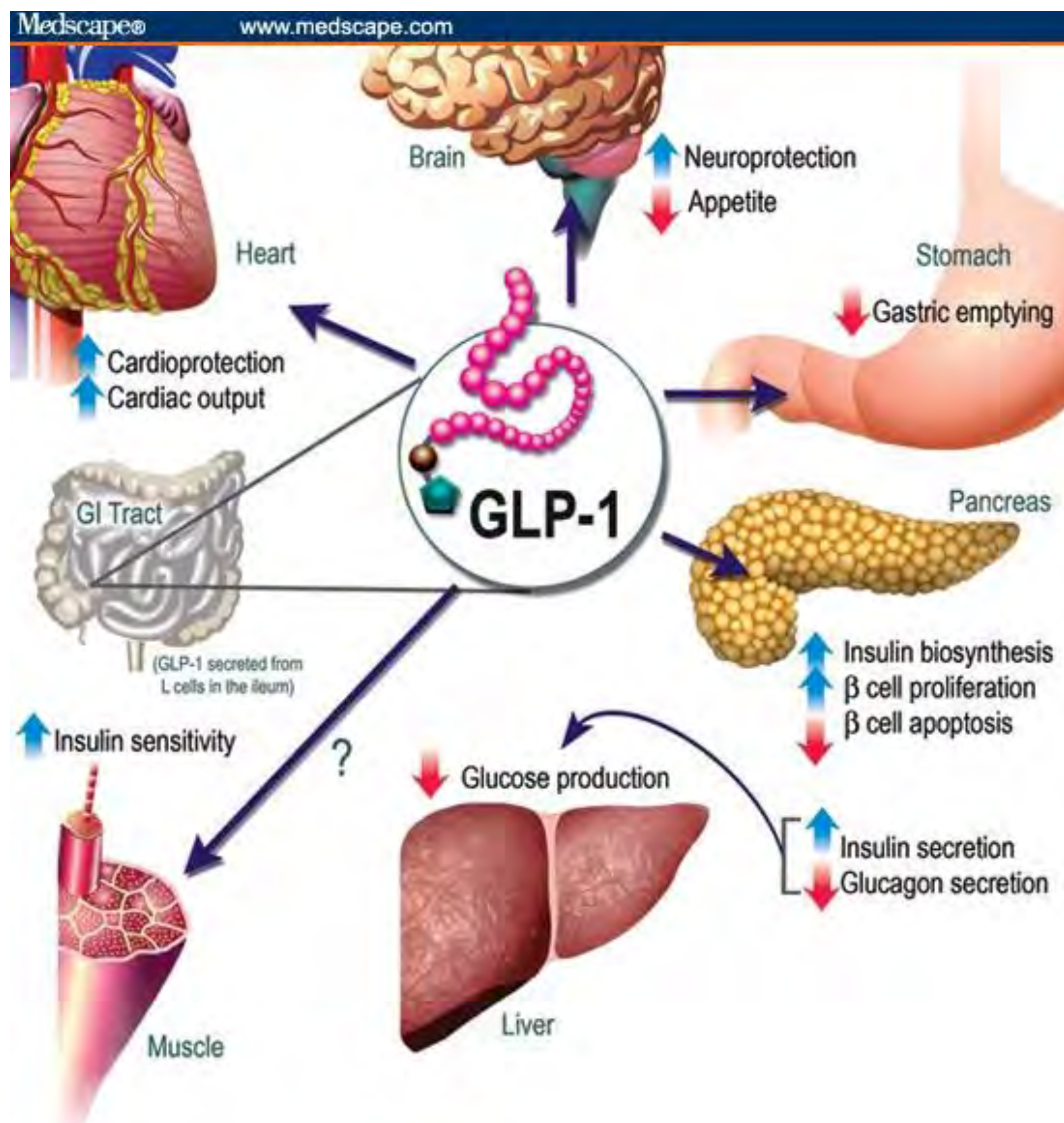
- Traitement du diabète de type 2 : Un régime alimentaire approprié et l'activité physique sont les piliers du traitement non pharmacologique du diabète. Mais les hypoglycémiants oraux sont aussi envisageables. On en distingue 3 familles :

- Les Sulfamides Hypoglycémiants : Ils agissent comme nous l'avons vue stimulant l'insulino-sécrétion. Mais il faut faire attention au risque d'hypoglycémie.
- Les Biguanides : Ils agissent en luttant contre l'insulino-résistance car ils augmentent l'insulino-sensibilité au niveau du foie et du tissu musculaire. Leur risque principal est l'acidose lactique car ils bloquent la néoglucogenèse.
- Les Inhibiteurs des Alpha-glucosidases **:** Ils inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles. L'inconvénient majeur est donc la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de flatulences, de douleurs digestives, et de diarrhée.

Une autre solution serait au niveau de l'incrétine GLP-1, hormone gastro-intestinale qui capable de normaliser les taux de glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 via différents mécanismes, c'est l'effet incrétine :

- La libération de l'insuline est stimulée.
- La libération de glucagon (une hormone qui augmente la concentration de glucose) est supprimée.
- la vidange gastrique est freinée, ralentissant ainsi l'entrée des nutriments dans la circulation.
- L'appétit et l'apport calorique sont réduits.
- La croissance des cellules bêta productrices d'insuline est stimulée dans le pancréas.

En temps normal, la GLP-1 est dégradée en quelques minutes en composants inactifs dans l'organisme par l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-4). La solution serait donc d'inhibée cette enzyme chez les diabétiques pour que cette hormone ait une période d'action plus longue.



7.2- Les diabètes secondaires :

- Diabète MODY (*Maturity Onset Diabetes Of the Young*) : C'est une forme familiale de diabète, non insulino-dépendant, car il est en rapport avec une anomalie de la régulation de la sécrétion d'insuline. Il se manifeste dès l'enfance ou l'adolescence, et c'est pour cela qu'il est appelé diabète de type adulte chez le jeune. Sa transmission est de type autosomique dominant. Il existe plusieurs types de diabètes MODY, chacun dû à la mutation d'un gène particulier :

	Mutations sur le gène	Localisation sur les chromosomes	Année de découverte
MODY 1	HNF-4-alfa	chromosome 20	1991
MODY 2	Glucokinase	chromosome 7	1992
MODY 3	HNF-1-alfa	chromosome 12	1994
MODY 4	IPF-1*	chromosome 13	1997
MODY 5	HNF-1-beta	chromosome 17	1997
MODY 6	NeuroD1	chromosome 2	1999

Le plus fréquent est le MODY 2, secondaire à une mutation du gène de la Glucokinase. La sécrétion d'insuline est diminuée (de moitié environ) pour un niveau donné de la glycémie. En conséquence, la glycémie est réglée à un niveau un peu plus élevé que normalement (1,10 à 1,40 g/l) lorsque l'on est à jeun. Après un repas, la glycémie s'élève plus que normalement parce que la sécrétion d'insuline est toujours « en retard » sur la montée de la glycémie.

Les complications sont extrêmement rares dans la mesure où l'hyperglycémie est peu élevée et facile à contrôlée soit par des mesures diététiques, soit par l'association d'un sulfamide hypoglycémiant.

- Le diabète gestationnel : Il se caractérise par une hyperglycémie supérieure à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète, apparaissant pendant la grossesse. Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. Leur risque ainsi que celui de leur enfant, d'avoir un diabète de type 2 à un stade ultérieur de leur vie augmente également.

- Diabète iatrogène : Les hyperglycémies sont provoquées par des médicaments tels que : les corticoïdes, les progestatifs de synthèse…

- Pancréatite chronique calcifiante : Destruction du parenchyme pancréatique avec insuffisance pancréatique exocrine et endocrine.

- Hémochromatose : Hyper absorption intestinale de fer.

- Endocrinopathies : Pathologies liées aux glandes endocrines.

- Cancer du pancréas.

- Diabète de type 3 : Ce diabète associe carence insulinique et insulino-résistance.

- Diabète mitochondrial.

- Diabète lipoatrophique : caractérisé par la disparition du tissu adipeux.

8- Pathologies liées au métabolisme du glycogène :

Appelées glycogénoses, ce sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, sa régulation, son utilisation dans la glycolyse, ou bien son métabolisme lysosomal.

Le glycogène étant présent essentiellement dans le foie et les muscles, il en résulte des glycogénoses à expression hépatique, musculaire, ou parfois affectant les deux tissus et d'autres organes.

Type	**Nom**	**Enzyme déficiente**	**Organe atteint**	**Structure du glycogène**	**Hypo-glycémie**	**%**	**Symptômes**
I	Von.Gierk	G6 phosphatase	Rein/foie	Normale	++	25%	Retard de croissance, hépatomégalie, acidose lactique
II	Pompe	α-1,4-Glucosidase	Généralisée : Muscle, foie, cœur.	Normale	-	20%	Cardiomégalie, hypotonie.
III	Cori-Forbes	Enzyme débranchant	Foie	Anormale (dextrines)	++ après jeûne	20 à 30%	Retard staturo-pondéral.
IV	Andersen	Enzyme branchant	Foie	Anormale (glycogène linéaire)	++	Rare	Gros foie/rate, cirrhose.
V	Mc-Ardle	Phosphorylase musculaire	Muscle	Normale	-		Crampes et fatigabilité musculaire, myoglobinurie.
VI	Hers	Phosphorylase hépatique	Foie	Normale	+		Retard staturo-pondéral, hépatomégalie, faciès poupin.
VII	Tarui	PFK	Muscle et globules rouges	Normale	-		Anémie hémolytique, fatigabilité excessive.
VIII	Aglycogenose de Lewys	Glycogène synthase	Foie-muscle	-	+		Retard mental, convulsions
IX	Déficience en PR kinase	phosphorylase kinase	Foie	Normale	+		